"THERAPEUTISCHE ERGEBNISSE BEIM MAMMAKARZINOM"

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Thomas Schurig

Saarbrücken

1974

Aus der Universitätsfrauenklinik der Universität des Saarlandes
Direktor : Professor Dr. med. H. Limburg

"THERAPEUTISCHE ERGEBNISSE BEIM MAMMAKARZINOM"

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von
Thomas Schurig

geb.am 1.11.1947 in Zeulenroda

Dekan: Prof. Dr. med. G.A. Jutzler
Referenten: Prof. Dr. med. A.S. Tranekjer
Prof. Dr. med. P.G. Scheurlen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 29.10.1974
in Homburg abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

			Seite
A	I	Einleitung	1
	II	Ätiologie	1
	III	Histologie	5
		Präinvasive Karzinome	5
		Invasive Karzinome	7
		Sarkome	8
	IV	Stadieneinteilung	8
	V	Überlebensrate	11
		bez. auf Tumorgröße	11
		bez. auf Lymphknoten	12
		bez. auf Metastasierung	12
	VI	Eigene Histologie	13
	VII	Alter	14
B		Therapiemethoden	18
	I	Operation	18
	II	Radiologische Therapie	25
C		Zusatztherapie	29
		Rezidiv-Problem	3o
		Lokalisation der sek. Metstasen	3o
		Zeitpunkt des Rezidiv-Auftritts	31
		Rezidiv-Therapie	31
		Primäre und sekundäre endokrine therapeutische Methoden	32
	I	Kastration	32
	II	Adrenalektomie und Hypophysektomie	35
	III	Hormontherapie	37
	IV	Zytostatika	41
	V	Kortikoide	44
D		Zusammenfassung	45
E		Literaturverzeichnis	47

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547302_0007

"THERAPEUTISCHE ERGEBNISSE BEIM MAMMAKARZINOM"

der Universitätsfrauenklinik Homburg von 1959 - 1971

Dir. Prof. Dr. Limburg

A I EINLEITUNG

Nach neuen Krebstatistiken ist das Mammakarzinom seit einem Jahrzehnt in der westlichen Welt die häufigste Krebserkrankung der Frau, gefolgt von collum uteri, Kolon, Magen, Ovar, corpus uteri u.a.. Doch obwohl jede dreißigste bis vierzigste Frau in unseren Regionen an Brustkrebs erkrankt, wovon wiederum drei Viertel aller Patientinnen nach unterschiedlich langer Überlebenszeit sterben (16), hat sich dennoch trotz verbesserter Operationsbedingungen und radiologischer Zusatztherapie die 5-Jahresüberlebensrate, die zwischen 4o und 5o% liegt, nicht entscheidend verbessert.

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, die in der Homburger Frauenklinik behandelten Fälle zu analysieren und eine kritische Wertung der einzelnen Faktoren zu geben.

II ÄTIOLOGIE

Relevante Beobachtungen zu Fragen der Ätiologie sind sowohl von Epidemologen als auch von Endokrinologen gemacht worden. Wenn man die Verteilung des Brustkrebses auf der ganzen Welt betrachtet, lassen sich deutliche geographische Unterschiede feststellen. Während in den Ländern der " Dritten Welt " - Asien, Mittel- und Südamerika, den meisten

afrikanischen Staaten - und in den UDSSR andere Erkrankungen als Infektionskrankheiten an erster Stelle stehen, wird dieser Platz in den Ländern der westlichen Welt vom Krebs gehalten, wobei das Mammakarzinom die bedeutendste Rolle spielt. Doch auch in den erstgenannten Staaten nimmt der Anteil des Mammakarzinoms zu, doch wäre es zu einfach, die Gründe nur in der zunehmenden Zivilisation dieser Staaten zu suchen. So steht Japan trotz sehr hoher Zivilisation in den meisten Statistiken - wie z.B. der von WYNDER (129) und der von FEINLIEB und GARRISON (42) - am Ende der Mammakarzinomhäufigkeit. WYNDER (129) macht für die Brustkrebsgenese wie auch für die unterschiedliche geographische Verteilung diätetische Faktoren verantwortlich, wobei er - wie auch CARROL (24) - auf die auffällige Korrelation zwischen Fettverbrauch und Mammakarzinomhäufigkeit hinweist. Auch HILL, GODDARDS und WILLIAMS (62) machen auf die Korrelation zwischen Fettverbrauch und Brustkrebs aufmerksam, darüber hinaus noch auf einen offensichtlichen Einfluß der Östrogene auf die Brustkrebsätiologie. Bei in-vitro-Versuchen wiesen sie die Fähigkeit von aus der Galle stammenden Darmbakterien nach, Östrogene zu produzieren. Nach ihrer Meinung kann das korrelierende Vorkommen von den im Fäces gefundenen Gallesteroiden und dem Fettgenuß die Beziehung zwischen dem Fettverbrauch und dem Brustkrebs erklären. Auch FEINLIEB und GARRISON (42) sehen in Ernährungsfaktoren die Gründe für die internationalen Häufigkeitsunterschiede, außerdem aber auch in der Fruchtbarkeit sowie in genetischen Faktoren, die alle zusammen auf die ovarielle Funktion zurückzuführen sind. KAISER (71) findet im Ovar bzw. in dessen Insuffizienzerscheinungen

wie Zyklusstörungen und Kinderlosigkeit, die bei Mamma- und Endometriumpatientinnen gehäuft auftreten, verlängerte und häufigere Proliferationsphasen; es kommt hier zu einer Erhöhung des Zellumsatzes an den Erfolgsorganen Endometrium und Mamma. Graviditäten - oder allgemein - Corpus-luteum-Phasen des Zyklus sind Zeiten einer gestagenbedingten Proliferationsruhe, wie sie auch bei einer Laktationsperiode auftritt. Jede Gestagenphase, die KAISER mit einem Kastrationseffekt vergleicht, bedeutet somit einen Schutzmechanismus gegen Endometrium - und Mammakarzinome. Bei anovulatorischen Zyklusstörungen, wie auch bei jungen Frauen ab der Pubertät, sollte nach KAISER wegen des zunehmenden Auftretens des Brustkrebses bereits in jungen Jahren eine großzügige Gestagen-Therapie bzw. -Prophylaxe gegeben werden. Bei Brustkrebspatientinnen in der Postmenopause ist das hormonelle Gleichgewicht des Endokriniums zugunsten einer Östriolerhöhung gestört. Dies bedeutet nach MAAS (91) jedoch nicht, daß Östrogene karzinogen sind - was im übrigen bisher auch nur im Tierexperiment nachgewiesen wurde - sondern daß unter Umständen eine Mammakarzinomdisposition durch Östrogene gefördert wird. - MAC MAHON und COLE (94) stellen nun die Frage, wie es möglich ist, daß trotz der hypothetischen cancerogenen Eigenschaft der Östrogene sich durch Schwangerschaften die Brustkrebsgefahr verringert, obwohl in dieser Zeit ein erhöhter Östrogenspiegel vorliegt. Die Beantwortung sehen sie in einem Entgegenwirken von anderen Hormonen bzw. in einer Hypothese von WOTIZ (94); danach werden von den drei von der Frau produzierten Östrogenen zwei, Östron und Östradiol, als cancerogen betrachtet, doch wurde bisher

keine Veröffentlichung über negative Östriolfolgen publiziert. Damit wäre also ein Östrogen der Antagonist der beiden anderen. -
Im übrigen halten dieselben Autoren den Zeitpunkt der 1. Schwangerschaft für eine mögliche Krebsdisposition für entscheidend, d.h. je früher der Zeitpunkt einer Schwangerschaft, desto geringer das Brustkrebsrisiko. Diese Ergebnisse können allerdings von WYNDER (129) nicht bestätigt werden.
MAC MAHON und COLE sehen in der postpubertären Zeit eine Phase der erhöhten Brustkrebsempfänglichkeit, da in dieser Zeit mehr anovulatorische Zyklen vorkommen, die also keine Corpus-luteum-Phasen haben (s. KAISER). - Tatsächlich hat auch GRATTAROLA (47) nachgewiesen, daß prämenopausale Brustkrebspatientinnen mehr anovulatorische Zyklen aufweisen als Kontrollpersonen.
Angaben über ätiologische Zusammenhänge von Mammakarzinom und Stillen finden sich relativ selten. Doch stellte man in Ländern mit langer Stillzeit wie Japan, Ägypten und bei den Eskimos eine geringere Mammakarzinomhäufigkeit fest. WYNDER (129) bestätigt Ergebnisse von LEVIN (86) und anderen Autoren aus England, Indien und Japan, die ein vermindertes Brustkrebsrisiko für lang stillende Frauen ergeben haben. Im übrigen ist auch allgemein der Anteil der unverheirateten Frauen mit Mammakarzinom signifikant höher als bei verheirateten.
Von einer ganz anderen Seite versuchen sich zur Ätiologie neuerdings 1972 die Autoren THOMSSEN, BANDLOW und STANKOVIC (12o), die in vier von neun Mammakarzinomen virusähnliche Partikel fanden, die ähnlich bereits 1936 beim Mammakarzinom der Maus entdeckt wurden, und die die

Verfasser nun nach ihren elektronenoptischen Untersuchungen mit der Entstehung des Brustkrebses in einen kausalen Zusammenhang bringen. Die gleichen Partikel fanden sich ebenfalls gehäuft bei den im 8. Jahrhundert aus Persien ausgewanderten und heute in Bombay lebenden Zarathustra-Anhängern, bei denen das Mammakarzinom zwei- bis dreimal häufiger vorkommt als bei der restlichen Bevölkerung Bombays. -
Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß diese Partikel sich auch in den beiden untersuchten Fällen von Mastopathia chronica cystica fanden. Da die Mastopathia chronica cystica allgemein nicht als Präkarzerose gewertet wird, läßt dies unserer Meinung nach nur den Schluß zu, daß entweder diese Partikel nichts mit der Ätiologie direkt zu tun haben oder diese Partikel eine gemeinsame ätiologische Vorstufe von Mastopathia und Mammakarzinom bilden.

III H I S T O L O G I E

Um die Morphologie und die klinische Prognose des Brustkrebses besser beurteilen zu können, folgen wir einer Einteilung von STEGNER (115) in "Präinvasive Karzinome", "Invasive Karzinome" und Sarkome.

"P r ä i n v a s i v e K a r z i n o m e"

Unter einem präinvasiven Karzinom oder einem Carcinoma in situ versteht man nach BÄSSLER (3) die Phase eines Tumors, die nach mehreren Jahren in ein invasives Stadium umschlagen kann. Die Häufigkeit eines Carcinoma in situ wird mit 1 - 5% aller Mammakarzinome angegeben. Präcancerös sind diese Formen deshalb, weil sich die Proliferation atypischer Epithelzellen zunächst an die natürlichen Grenzen des duktulären oder lobulären

Systems halten und erst nach einer Zeit der Latenz in ein invasives kanzeröses Wachstum übergehen. STEGNER unterteilt die präinvasiven Karzinome in fünf Gruppen;

a) "intracanaliculäre Karzinome"

oder "Comedokarzinome" : diese bestehen aus einer multizentrischen atypischen Proliferation des Milchgangepithels; diese Epithelwucherung führt zum Verschluß des Drüsenlumens. Wegen der multizentrischen Entstehung und der Möglichkeit der nicht erfaßten Invasion an anderer Stelle wird ein radikales therapeutisches Vorgehen empfohlen.

b) das "lobuläre Karzinom" :

es tritt meistens multizentrisch und bilateral auf. Der typische histologische Befund besteht in einer Epithelproliferation in den terminalen Milchgängen und Drüsenläppchen. Auf den bilateralen Befall weisen BÄSSLER (3) wie auch KAUFMANN und HAMPERL (76) hin; nach Mc DIVITT (35) ist das Risiko einer Erkrankung der kontralateralen Mamma zehnmal so hoch wie bei sonstigen Mammakarzinomen. I.a. wird die einfache Mastektomie empfohlen, im amerikanischen Schrifttum darüber hinaus noch eine Randbiopsie des äußeren oberen Quadranten der kontralateralen Mamma, während CUTLER (3o u. 31) für eine radikale Mastektomie plädiert. HAMPERL (55) weist darauf hin, daß seiner Meinung nach das lobuläre Carcinoma in situ noch kein unbedingtes Vorstadium des Brustdrüsenkrebses sein muß und verweist auf eine seinerzeitige ähnliche Beurteilung des Carcinoma in situ der Portio.

c) beim "Morbus Paget"

ist im Gegensatz zu den anderen präinvasiven Karzinomen eine Frühdiag-

nose möglich. I.a. folgt man der These von SIMARD, MUIR und INGLIS (114), daß die großen blasigen Zellen (clumping cells) in Basalzellschichten die Tumorzellen eines tiefer gelegenen intraductulären Karzinoms sind, was auch durch das häufige gleichzeitige Vorkommen von Morbus Paget mit invasiven Milchgangskarzinomen bestätigt wird.

d) "nichtinfiltrierende papilläre Karzinom"

scheint die beste Prognose zu haben, da nur sehr wenig Fälle in ein echtes Karzinom übergehen. Wir finden hier eine ähnliche Zellwucherung wie beim Komedokarzinom, die eine Einengung der Drüsenlumina bewirkt.

e) "komplizierte proliferierende Mastopathie"

ist histologisch am schwierigsten zu differenzieren. Dieses dysplastisch wuchernde atypische Brustgewebe mit Übergang in eine magligne Geschwulst findet sich meist zusammen mit der einfachen cystischen Mastopathie. Nach Mc DIVITT, HUTLER und FOOT (35) gehen 8% der unbehandelten Fälle mit einer dysplastischen Mastopathie in ein echtes Karzinom über, nach 23 Jahren sogar 50% der Fälle.

"I n v a s i v e K a r z i n o m e"

Sie stellen 90% aller Karzinome. Man unterteilt sie in

1.) undifferenzierte (solide) Karzinome und

2.) adenomatöse oder tubuläre Karzinome.

Die soliden Karzinome werden von ALBERTINI (1) wiederum in drei unterteilt; a) das Carcinoma solidum scirrhosum b) das Carcinoma solidum simplex und c) das Carcinoma solidum medullare. Bei den adenomatösen Karzinomen sind die Übergänge fließender, sodaß man hier keine so klare Gliederung vorfindet. An selteneren Formen sind noch das Platten-

epithel- und das Gallertkarzinom zu erwähnen; der Anteil der Gallertkrebse, bezogen auf die Gesamtzahl der bösartigen Geschwülste, beträgt 3 - 4%. Histologisch sind diese Sonderformen durch muzinhaltige Zysten gekennzeichnet. Diese und andere histologische Sonderformen werden besonders in Frankreich intensiv beobachtet.

S a r k o m e

Sarkome treten meistens vor der Menopause auf und sind durch ein rapides Wachstum, das gigantische Ausmaße annnehmen kann, gekennzeichnet. Die Häufigkeit wird mit o,5 bis 5% angegeben, die Prognose ist jedoch wesentlich infauster als die anderer Karzinome. Die beiden hauptsächlichen Erscheinungsformen sind das Sarkoma phylloides und das fibroplastische Sarkom.

IV STADIENEINTEILUNG

Zum Zwecke einer besseren Vergleichbarkeit von Statistiken wurde vor fast 7 Jahrzehnten von STEINTHAL für das Mammakarzinom ein Klassifikationssystem in vier Gruppen vorgeschlagen. Es folgten weitere Stadieneinteilungen z.B. von PORTMANN und RICHARDS, das skandinavische System von BERVEN und NOHRMANN, die Clinical Columbia Classification von HAAGENSEN u.a. Im Jahre 1959 wurde von den internationalen wissenschaftlichen Organisationen, der ICPR und der UICC, die TNM-Stadieneinteilung empfohlen, die heute zusammen mit der HAAGENSEN'schen Einteilung am verbreitesten ist.

Nach dem TNM-System wird jeder Tumor nach Größe, Lymphknotenbefall und

Metastasierung klassifiziert. Anstelle subjektiv unterschiedlicher Größenangaben ("kindsfaustgroß") wird eine Einteilung nach "cm" vorgenommen, anstelle der Aussage "Befall" oder "Nichtbefall" der regionären Lymphknoten wird eine differenziertere Aussage vorgeschlagen, und schließlich wird eine direkte Aussage über die Metastasierung getroffen. Gegenüber dem STEINTHAL-System fällt u.a. die Aussage über Matastasen auf, gegenüber dem HAAGENSEN-System die präziseren Größenangaben.- Im übrigen sind alle Klassifikationsschemen- außer dem TNM-System - lokale, nur für den Brustkrebs gültige Stadieneinteilungen, während das TNM-System einen allgemeinen Tumorvergleich zuläßt.

Es muß jedoch bei der von uns gewählten TNM-Klassifikation auf die Schwierigkeit solch differenzierter Einteilungen für Vergleichsstatistiken hingewiesen werden; daraus ergibt sich bei einem kleineren Krankengut auch die Notwendigkeit, in verschiedenen Fällen einzelne Stadiengruppen zusammenzufassen .

Bei unserem eigenen Krankengut wurde die TNM-Einteilung erst nach Abschluß des Krankengutes vorgenommen. Die Aussagen über Tumorgröße und Metastasierung ließen sich gut aus den ärztlichen Berichten entnehmen. Über einen erfolgten Lymphknotenbefall waren nicht immer klare Aussagen zu finden. In diesen Fällen wurde die N-Einteilung nach dem Operationsbericht vorgenommen.

Dies bedeutet, da bei der Operation oft mehr Lymphknoten sich als befallen erweisen, als dies vorher bei der Untersuchung palpiert hätte werden können, daß sich unser Anteil von befallenen Lymphknoten vermutlich etwas über den anderen Statistiken bewegt, da die ganze TNM-

Klassifikation ansonsten prae operationem erfolgen soll. Zur Betrachtung kommen 94 Patientinnen, eine selbst für eine kleine Universitätsklinik in einem Zeitraum von 13 Jahren (1959 - 1971) geringe Anzahl. Doch wurden von uns nur Fälle berücksichtigt, bei denen sämtliche Angaben möglichst vollständig vorlagen und weiterhin nur Fälle, die in unserer Klinik einwandfrei histologisch als Karzinom diagnostiziert wurden.

Um die verschiedenen Stadien des Brustkrebses in etwa einteilen zu können, wurden unsere Fälle nach Tumorgröße, dem verschiedenen Lymphknotenbefall und schließlich bereits erfolgter Metastasierung aufgeschlüsselt :

Stadium :	Anzahl der Pat. / % :		
T 1	12	=	12,8 %
T 2	21	=	22,3 %
T 3	34	=	36,2 %
T 4	27	=	28,7 %
	94	=	1oo %
N 0	38	=	4o,5 %
N 1	29	=	3o,8 %
N 2	12	=	12,7 %
N 3	15	=	16,o %
	94	=	1oo %
M 0	77	=	81,9 %
M 1	17	=	18,1 %
	94	=	1oo %

V ÜBERLEBENSRATE

Um unsere Zusammenstellung statistisch mit anderen vergleichbar zu machen, haben wir zunächst das gesamte Krankengut auf die 2- bzw. 5-Jahresüberlebensgrenze errechnet. Doch möchten wir darauf hinweisen, daß nach einer internationalen Vergleichstudie von HAAGENSEN u.a. (52) betont wird, daß Überlebensangaben von 5 Jahren noch zuwenig und daß erst 1o-Jahresüberlebensaussagen korrekt sind. Zur Betrachtung kamen 6o Patientinnen für die Zweijahresgrenze; diese Zeit überlebten 5o Patientinnen (=76%); die 5-Jahresgrenze überlebten von 4o Patienten 17 (=43%), womit wir innerhalb der allgemein in der Literatur angeführten 4o - 5o% liegen.

Doch erscheinen uns diese Angaben ohne Bezug auf Stadium ("die 5-Jahresteilung jeder Klinik erweist sich sehr deutlich als Funktion des Anteils der frühen Fälle" - EICHHORN (4o)) oder auf Therapieart für nicht sinnvoll.

a., Bezogen auf Tumorgröße

Stad. T1	von	8	Patientinnen lebten	8 > 2 Jahre	(=1oo%)
	"	4	" "	4 > 5 "	(= 66%)
Stad. T2	von	16	Patientinnen lebten	13 > 2 Jahre	(= 81%)
	"	8	" "	5 > 5 "	(= 63%)
Stad. T3	von	2o	Patientinnen lebten	18 > 2 Jahre	(= 9o%)
	"	1o	" "	6 > 5 "	(= 6o%)
Stad. T4	von	26	Patientinnen lebten	15 > 2 Jahre	(= 58%)
	"	17	" "	2 > 5 "	(= 12%)

Die Größeneinteilung scheint in den ersten drei Stadien für die Lebenserwartung unabhängig zu sein : 8o - 1oo% lebten mehr als 2 Jahre und 63% lebten mehr als 5 Jahre. Ist jedoch Stadium T4 erreicht, sinkt die Lebenserwartung rapide ab : 58% lebten länger als 2 Jahre und nur 12% lebten länger als 5 Jahre.

b., Bezogen auf Lymphknoten

Stad. N0	von 22	Patientinnen	lebten	2o > 2 Jahre	(= 91%)
	" 14	"	"	9 > 5 "	(= 64%)
Stad. N1	von 23	Patientinnen	lebten	17 > 2 Jahre	(= 74%)
	" 12	"	"	5 > 5 "	(= 42%)
Stad. N2	von 11	Patientinnen	lebten	9 > 2 Jahre	(= 82%)
	" 5	"	"	2 > 5 "	(= 4o%)
Stad. N3	von 1o	Patientinnen	lebten	5 > 2 Jahre	(= 5o%)
	" 8	"	"	o > 5 "	(= o%)

Recht gute Lebenserwartungen haben Patientinnen, bei denen noch keine Lymphknoten befallen sind : 9o% lebten länger als 2 Jahre und 64% länger als 5 Jahre. Stadium N1 und N2 bringen ungefähr gleiche Ergebnisse : 8o% überlebten 2 Jahre und 4o% 5 Jahre. Sind jedoch auch Lymphknoten der weiteren Umgebung befallen, so beträgt die Lebenserwartung nur noch 5o% bei 2 Jahren und von 8 Patientinnen überlebten keine mehr die 5-Jahresgrenze.

c., Bezogen auf Metastasierung

Stad. M1	von 19	Patientinnen	lebten	9 > 2 Jahre	(= 47%)
	" 13	"	"	2 > 5 "	(= 15%)

Diese Ergebnisse lassen sich direkt mit den jeweils letzten Stadieneinteilungen von Tumor und Lymphknoten vergleichen. Es lassen sich auf Grund unserer Zahlen also sowohl von der Tumorgröße als auch dem Lymphknotenbefall die jeweils ersten drei Stadien zusammenfassen - was im folgenden wegen des sonst zu kleinen Zahlenmaterials mehrmals geschieht - , wobei wir mit unserer eigenen ca. 60% bei der 5-Jahresüberlebensgrenze wiederum innerhalb der internationalen Angaben liegen, die sich zwischen 58 und 65% der alten STEINTHAL-Stadien I und II bewegen.

VI EIGENE HISTOLOGIE

Wie bereits oben mitgeteilt, wurden in dieser Arbeit nur Fälle mit eigener einwandfrei erfolgter histologischer Differenzierung berücksichtigt. Subjektiv unterschiedlich histologische Beurteilungen sind insofern vermutlich kleiner als die anderer Veröffentlichungen über einen solch langen Zeitraum, da die Diagnosen weitgehend von dem gleichen Team während der gesamten Zeit gestellt wurden.

In der Häufigkeit führt mit fast der Hälfte das szirrhöse Karzinom, gefolgt vom soliden Karzinom, einem Mischtumor aus szirrhösen und soliden Anteilen, dem Milchgangskarzinom u.a.. Auffallend ist die Tatsache, daß die beiden Sarkom-Fälle gleichzeitig die beiden jüngsten Patientinnen waren : 28 und 32 Jahre.

Histol. Diagn. / Anz. d. Pat.			Histol. / Anz.	
szirrh.	Ca. :	45	sz. + soli	: 1o
solid	Ca. :	14	sz. + adeno	: 4
Milchgangs	Ca. :	9	sz. + Paget	: 1
med.	Ca. :	3	sz. + Milchg.	: 1
Paget	Ca. :	2	Paget + Milchg.	: 2
Adeno	Ca. :	1	soli + adeno	: 1
			Lymphoblast.-Rethothel-sarkom	: 1
			kleinzelliges Sarkom	: 1

Wegen der geringen Zahl der Fälle erscheint eine Aufteilung nach Überlebenszeit nur beim szirrh. Typ für sinnvoll :

sz. Ca. : von 33 Patientinnen lebten 23 > 2 Jahre (= 7o%)

von 22 Patientinnen lebten 9 > 5 Jahre (= 41%)

VII A L T E R

Unsere jüngste Patientin war bei der Diagnosestellung 28 Jahre alt, die älteste 79 Jahre. Der Medianwert unserer eigenen Patientinnen liegt bei 56 Jahren, womit wir die internationalen Angaben bestätigen können. Die meisten Autoren, so auch BERNDT und LATTERMANN (7), geben das durchschnittliche Manifestationsalter im 5. Jahrzehnt an.

Autor	Alter
Marburger Universitätsklinik	54,6 Jahre
Göttinger Universitätsklinik	55 Jahre
HARRET (58)	57 Jahre
KAISER (71)	46 Jahre
Eigene Untersuchung	56 Jahre

Mehrere Autoren finden zweigipfelige Altersverteilungskurven, die aber von BERNDT und LATTERMANN (7) nicht bestätigt werden können :

Autoren	1.Altersgipfel	2. Altersgipfel
LILIENFELD (88)		
	45 - 5o	7o
WYNDER (129)		
GREGL (49)	49	57

GREGL (49) weist im übrigen darauf hin, daß statistische Angaben bei der Berechnung der Krebsüberlebensrate nur dann sinnvoll sind, wenn die natürliche Absterbequote jeder Altersstufe berücksichtigt wird, was bei den meisten Autoren nicht der Fall zu sein scheint.

DE WAARD (123) nimmt diese Altersgipfel wie auch andere Beobachtungen zum Anlaß, von zwei Brustkrebstypen zu sprechen : Typ I (prämenopausal) weist ein normales Körpergewicht, normale Glucosetoleranz und normalen Blutdruck auf; eine familiäre Häufung dieses Types läßt sich nicht nachweisen. Der postmenopause Typ II ist jedoch in der Regel durch Übergewicht, Hochdruck und verminderte Glucosetoleranz sowie durch familiäre Brustkrebsbelastung charakterisiert. - Diese familiäre Belastung wird im übrigen auch allgemein von MACKLIN (93) bestätigt. Nach seinen Feststellungen kommt das Mammakarzinom in an Brustkrebs leidenden Familien zweieinhalbmal bis dreimal häufiger vor als in Kontrollfamilien. - Typ I wäre also primär durch das Ovar, Typ II durch die Nebennierenrinde bestimmt. Auch MAAS (92) schließt sich diesen Überlegungen an, die aber von BERNDT (7 und 8) nach eigenen Untersuchungen zurückgewiesen werden. Er führt insbesondere den postmenopausalen Nebennierenrindentyp auf Unterschiede des Lebensalters

zurück. BERNDT bleibt jedoch bei der prä- und postmenopausalen Typeneinteilung von DE WAARD, doch ist bei ihm der Typ I durch vermehrtes Vorkommen von gutartigen Brustdrüsenerkrankungen und von Schilddrüsenfunktionsstörungen gekennzeichnet. Dafür wird von BERNDT eine endokrine Störung - vielleicht der Hypophyse - verantwortlich gemacht. Beim Typ II findet auch BERNDT ein gehäuftes Vorkommen von Fettleibigkeit und Hochdruck, die familiäre Häufung kann er jedoch nicht bestätigen. Er stellt jedoch seinerseits bei diesem Typ eine bemerkenswerte Häufung von Gallenwegserkrankungen und den vorzugsweisen Befall von Frauen mit pyknischem Körperbau fest.

Die gleiche Typeneinteilung, jedoch mit völlig anderen Beobachtungen verwenden MARMONSTON (95), NOWAKOWSKI (1o4), FEINLIEB (42) KARRER (74) u.a.. MARMORSTON stellt fest, daß beim prämenopausalen Typ die Ausscheidung von Androsteronen und Ätiocholanonen deutlich geringer ist als bei vergleichbaren Altersgruppen, während sich 11-Desoxy-17-Ketosteroide im Vergleich mit 11-Oxy-17-Ketosteroiden in unverhältnismäßig geringem Anteil bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen fanden. In einer zweiten Arbeit (96) fanden dieselben Autoren, daß prämenopausale Brustkrebspatientinnen weniger Östron und mehr Östriol als Vergleichspersonen ausschieden. Eine vermehrte Östriolausscheidung ließ sich auch bei postmenopausalen Patientinnen feststellen. - Für NOWAKOVSKI (1o4) wie auch die meisten anderen Autoren ist der Zeitpunkt der Menopause entscheidend für die weitere Therapie, insbesondere bei dem bereits metastasierenden Mammakarzinom. Doch sollen die Fragen der weiteren Therapie in späteren Kapiteln behandelt werden.

Für Größe und Umfang therapeutischer Maßnahmen sind die klinisch festgestellte Ausdehnung des Primärtumors und eine mögliche Metastasierung, nicht zuletzt aber der Allgemeinzustand und das Alter von entscheidender Bedeutung. So ist es anscheinend nicht sinnvoll, Brustkrebspatientinnen über 8o Jahren noch zu behandeln, da GREGL (49) und auch andere Autoren gezeigt haben, daß die unbehandelte Gruppe sogar eine höhere Lebenserwartung hat als die adäquate, gleichaltrig behandelte.- Der Krebs im höheren Lebensalter verläuft infolge seiner geringeren biologischen Aggressivität gutartiger als bei jungen Menschen. So fand GREGL bei Einbeziehung der natürlichen Absterbequote, daß die Prognose älterer Frauen signifikant besser ist als bei jüngeren. Die fünfjährige Überlebenszeit ist danach bei Frauen unter 4o Jahren 5o,2%, bei über 69-jährigen 65,5%. HORSLEY u.a. (64) untersuchten den Brustkrebs bei Patientinnen unter 35 Jahren und stellten Überlebenszeiten von 54% bei 5 Jahren und 4o% bei 1o Jahren fest, wobei sich die Prognose gegenüber älteren Schrifttumsangaben gerade für jüngere Frauen verbessert zu haben scheint. Wie die Japanerinnen sich in der Häufigkeit des Brustkrebses unterscheiden, so haben sie auch eine andere Altersverteilungskurve. Während bei westlichen Frauen die Kurve relativ konstant bis zum Alter ansteigt, nimmt sie bei den Japanerinnen nach einem Altersgipfel von 45 Jahren im postmenopausalen Alter wieder ab (129). Nach einer hawaianischen Untersuchung kommt das Mammakarzinom bei Japanerinnen auf Hawai und der dortigen Bevölkerung bis zum 45. Lebensjahr etwa gleich häufig vor, danach verringert sich das Brustkrebsrisiko für die Japanerinnen, während das der Hawaianerinnen weiter ansteigt.

Bei einer Aufschlüsselung des eigenen Krankengutes von 1959 bis 1971 sieht man eine gleichbleibende Anzahl in den beiden ersten Zweidritteln, im letzten Drittel dann aber einen sprunghaften Anstieg :

Anzahl der Pat. von 1959 bis 1963 : 2o (= 21%)
Anzahl der Pat. von 1964 bis 1967 : 2o (= 21%)
Anzahl der Pat. von 1968 bis 1971 : 54 (= 58%)

Daß sich die Zahlen im letzten Drittel fast verdreifacht haben, führen wir primär auf die breite Massenaufklärung und eventuell auch auf die Vorsorgeuntersuchungen zurück. Diesen Schluß läßt auch eine differenziertere Aufteilung nach dem TNM-System auf die gleichen Zeiträume zu :

1959 bis 1963 : 13 T1 - T3 - Fälle, 9 T4 - Fälle
1964 bis 1967 : 12 T1 - T3 - Fälle, 7 T4 - Fälle
1968 bis 1971 : 45 T1 - T3 - Fälle, 9 T4 - Fälle

Die tatsächliche Anzahl der T4-Fälle bleibt immer relativ konstant. Doch die Steigerung der T1-T3-Fälle von 13 bzw. auf 45 Fälle bedeutet mehr als eine Verdreifachung. Der Schluß liegt nahe, durch noch stärkere Intensivierung obiger beider Faktoren den Anteil der Früherkennung noch weiter zu steigern.

THERAPIEMETHODEN

Primäre Therapie

I. Operation

Die von den meisten Kliniken angewandten Methode ist zweifelos die von ROTTER, HALSTED und HEIDENHEIN propagierte Radikaloperation unter Wegnahme der Brustdrüse, des Pectoralis major und minor und der Ausräumung der Achselgrube; diese Art des chirurgischen Vorgehens wird u.a. von

HAAGENSEN (51), BUTCHER (23) und Mc LAUGHLIN (84) vertreten. Da mit dieser klassischen Behandlungsmethode nicht alle Lymphabflußgebiete erfaßt werden können, ist vor allem von DAHL-IVERSEN (32) eine Erweiterung der oben beschriebenen Operation unter Ausräumung des Mammaria-Lymphstranges, benachbarter Lymphknoten und der supraventrikulären Lymphknoten vorgeschlagen worden. Diese als Supraradikaloperation bezeichnete Art des Vorgehens hat jedoch keine größere Anerkennung gefunden, da sie keineswegs bessere Ergebnisse brachte, gleichzeitig jedoch die Operationsmortalität heraufsetzte. In die entgegengesetzte Richtung - Verkleinerung des operativen Eingriffs - gingen insbesondere die Radiologen unter Mc WHIRTER, OESER und ALBRECHT. Sie schlugen eine einfache Mastektomie unter Belassung der Pectoralismuskeln und Nichtausräumung der Achselgrube sowie eine intensive Nachbestrahlung vor. Begründet wird dies damit, daß sie zwar keine besseren Behandlungsergebnisse erreicht haben, aber auch keine schlechteren. Gleichzeitig ist der operative Eingriff wesentlich geringer, d.h.geringere körperliche wie seelische Belastung. Im Übrigen kommt es weniger zu Lymphabflußstauungen des Arms; außerdem kann eine nachfolgende Bestrahlung nur dann erfolgreich sein, wenn das Gebiet gut durchblutet ist.
Auch KAAE und JOHANNSEN (69) sowie MILLER (99) erreichen ebenso gute Ergebnisse nach der einfachen Mastektomie wie nach der Radikaloperation. KAAE empfiehlt jedoch in jedem Fall eine Bestrahlung, da in Fällen, in denen keine Lymphknoten palpiert werden konnten, dennoch in 3o% der Fälle histologisch Metastasen nachweisbar waren.
Bereits 1959 brachten BRINKLEY und HOYBITTLE (16) eine Studie heraus,

in der sie die einfache Mastektomie mit der Radikaloperation, beide gefolgt von Röntgen-Nachbestrahlung, miteinander vergleichen. Weder in der 2-Jahresüberlebensrate noch in der über 5 Jahre erbrachten die Radikaloperationen bessere Ergebnisse. Im Stadium II waren die Ergebnisse bei einfacher Mastektomie sogar um 2o% besser. In einer zweiten Arbeit verglichen dieselben Autoren 1966 noch einmal beide Operationsarten, diesmal jedoch nur Stadium-II-Fälle. Auch diesmal sind die Ergebnisse einer modifizierten einfachen Mastektomie, auch PATEY's Operation genannt, bei der neben einfacher Mastektomie noch die Achselgrube ausgeräumt wird, besser als die der Radikaloperation, insbesondere bei Patientinnen mit positiver Achsellymphknotenhistologie, aber ohne Hautfixierung. - Es muß hierzu bemerkt werden, daß beide Operationsarten von denselben Leuten durchgeführt wurden, während sonst meist verschiedene Kliniken mit ihren unterschiedlichen subjektiven Momenten zu einem Vergleich herangezogen werden. -

Die PATEYsche Operation wird ebenfalls von HANDLEY und THACKRAY (56) angewandt, da nach dieser Operationart die Patientinnen im Vergleich mit der Radikaloperation mit einer normal funktionierenden Schulter entlassen werden; im Übrigen ist bei der PATEYschen Operation auch die Operationsmortalität herabgesetzt. -

Mit den Lymphabflußstauungen des Arms befaßt sich intensiv BRAUN, BECKER und MEYER (15); sie empfehlen, diesen Lymphabflußstauungen mit einer 3 - 4 monatigen physikalischen Therapie und einer zusätzlichen medikamentösen Applikation von Venoruton zu begegnen. - Auf die Wichtigkeit der subkutanen, inter - und subpektoralen Lymphknoten machen

SERVELLE u.a. (112) aufmerksam. Den französischen Autoren erscheint es fahrlässig, bei Brustkrebspatientinnen unter 55 Jahren diese Lymphknoten zu vernachlässigen bzw. anders gesagt : bei älteren Frauen mag die einfache Mastektomie ihre Berechtigung haben, keinesfalls aber dürften bei jungen Frauen die Krebszellen des Lymphknotenreservoirs belassen werden, welches die Pectoralislymphknoten darstellten; nach Meinung von SERVELLE muß also - zumindest bei jungen Frauen - unbedingt eine Radikalmastektomie durchgeführt werden. - Eine teilweise völlig konträre Meinung vertritt CRILE (28), der nach eigenen Untersuchungen an Frauen des Stadiums I eine um 13% höhere 5-Jahresüberlebensrate bei Frauen feststellte, deren Achsel zum Zeitpunkt der Operation keine palpablen Lymphknoten enthalten, wenn sie weder entfernt noch bestrahlt werden. Nach CRILE ist es alo nicht mehr länger nötig, Patientinnen des Stadiums I der mit höherer Sterblichkeitsziffern belasteten Radikaloperation zu unterziehen, wenn bei der Achselexploration keine tastbaren Lymphknoten palpiert werden. - In einer späteren Arbeit weist derselbe Autor auf die immunologische Abwehrrolle der Lymphknoten gegen den Brustkrebs hin. In keiner Arbeit sei bisher veröffentlicht worden, daß sich durch die frühe Entfernung der Lymphknoten im frühesten Stadium die Metastasengefahr verstärkt, d.h. also, bei Patientinnen des Stadiums I sollte in jedem Fall eine einfache Mastektomie durchgeführt werden.

In unserer Klinik wurde in den meisten Fällen die Radikaloperation angewandt : von den 94 Patientinnen wurden 77 = 82% radikalopereriert. In 8 Fällen = 9% wurde eine abgewandelte Radikaloperation durchgeführt,

bei der der kleine Pectoralismuskel belassen und die Achselgrube nicht ausgeräumt wurde. In 4 Fällen wurde dazu noch die Achselgrube ausgeräumt. Wegen vorgerückten Alters wurde in 2 Fällen nur eine einfache Mastektomie durchgeführt. In einem Fall wurde die Operation verweigert, in einem Fall beließ man es bei der einfachen Tumorexstirpation und in einem dritten Fall verzichtete man wegen bereits erfolgter cerebraler Metastasierung auf eine Operation. Wegen der beschränkten Fallzahl lassen wiederum nur die 77 Radikaloperierten Aussagen in beschränktem Umfange zu, wobei aber auch diese Aussagen nicht isoliert betrachtet werden dürfen, da 73 dieser 77 Patientinnen bestrahlt wurden.

Stadium T1 - T3 : von 32 Pat. lebten 29 > 2 Jahre (= 9o%)
" 15 " " 1o > 5 " (= 66%)

Stadium T4 : von 21 Pat. lebten 11 > 2 Jahre (= 54%)
" 14 " " 3 > 5 " (= 21%)

Mit einer Überlebensrate von 66% nach 2 Jahren bei den Stadien T1 - T3 sowie 21% nach 5 Jahren beim Stadium T4, können wir andere internationale Ergebnisse wie die von HAAGENSEN (51) mit 62% bzw. 18% nicht nur bestätigen, sondern leicht übertreffen.

Nun ist aber trotz früherer Diagnose und der verschiedensten Operationsmethoden die Sterblichkeit an Brustkrebs in den letzten Jahrzehnten fast konstant geblieben. 1959 verglichen BENNINGHOFF und TSIEN (4) die 5-Jahresresultate von 15 internationalen Kliniken und mußten feststellen, daß die absolute 5-Jahresüberlebensrate jeder Klinik sich als Funktion des Anteils der frühen Fälle erweist, während das Behandlungsverfahren keine Rolle spielt. - Drei besonders große Einzelstatistiken

wurden 1963 von VERMUND und KLINE (29 in (33)) verglichen :

a) Mc WHIRTER (einfache Mastektomie ohne Axilla mit Nachbestrahlung)

b) HAAGENSEN (Radikaloperation ohne Nachbestrahlung)

c) ENGELSTAD (Radikaloperation mit Nachbestrahlung) ;

weder nach 5 noch nach 1o Jahren gab es signifikante Unterschiede. - KAAE und JOHANNSEN (69) verglichen die supraradikale Operation von DAHL-IVERSEN mit der von Mc WHIRTER : auch hier ergeben sich keine Unterschiede.

Gegen jeden Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden kann wegen des subjektiven Moments jeder klinischen Stadieneinteilung der Einwand erhoben werden, daß scheinbar gezeigte Verbesserungen des Behandlungsergebnisses auf einer strengeren Selektion beruhen und nicht auf der Überlegenheit eines Behandlungsverfahrens. Solange keine eindeutig besseren Ergebnisse irgendeiner Behandlungsmethode vorgelegt werden, empfehlen verschiedene Autoren, u.a. HANDLEY (57), BUTCHER (23) sowie EICHHORN und LESSEL (4o), bei der jeweils eigenen Operationsmethode zu bleiben. Es bleibt jedoch unserer Meinung nach die Frage, ob man nicht - zumindest in einigen Fällen - die Radikaloperation zu Gunsten der einfachen Mastektomie verlassen sollte.

Nach Mc LAUGHLIN (84) sind ohnehin in ca. 5o% aller Fälle bereits die Achsel-LK befallen. STEWART (117) unterscheidet im Bereich der axillären LK drei Stationen, die nacheinander befallenwerden können, eine basale, eine mittlere und eine apikale Station. Je nach Art der Durchwachsung ist dann die Prognose verschieden : sind nur die basalen LK durchwachsen, beträgt die 5-Jahresheilung 65%; sind die mittleren Portionen

der axillären LK befallen, sind es nur noch 45%; bei Befall der apikalen LK sinkt die 5-Jahresheilung auf 28%.

BERG (5) macht auf die Tatsache aufmerksam, daß mit Zunahme der Größe des Primärtumors der Befall der axillären LK ansteigt, und daß es einen wirklichen Unterschied in zeitlicher Hinsicht zwischen dem Auftreten der Metastasen in der entsprechenden LK-Station gibt.

EVANS (in 124) weist darauf hin, daß die apikalen und supraclaviculären LK direkt auf dem Lymphweg erreicht werden können, ohne daß die axillären Knoten befallen zu sein brauchen. Ferner kann es dazu kommen, daß ohne Beteiligung der axillären LK auch die LK der Mammaria - interna - Kette isoliert befallen werden, insbesondere dann, wenn die Geschwulst an den inneren Partien der Brust gelegen ist. Schließlich besteht noch die Möglichkeit, daß bei Lokalisation des Tumors am unteren inneren Quadranten auch Metastasen direkt in die subperitonäalen Lymphgefäßplexus und gegen das Peritonäum sich ausbreiten können, ohne daß die axillären LK oder andere Gruppen beteiligt zu sein brauchen.

Metastasen in den supraclaviculären LK und in dem apicalen Bereich der Axilla bedeuten jedoch eine starke Einschränkung der Überlebenschance. HAAGENSEN (53) fand auch bereits in den ersten beiden Stadien bei fast 2o% die Mammaria-interna-Kette befallen. Bei der Behandlung dieser Patientinnen erreichte HANDLEY (57) die besten Ergebnisse, indem er die Brust abnahm und sowohl die Mammaria-interna-Kette als auch die Achsel bestrahlte.

II. Radiologische Therapie

Ebenso wie die Diskussion über die beste Art des chirurgischen Vorgehens noch nicht abgeschlossen ist, herrscht auch heute noch große Uneinigkeit bezüglich der Rolle der Bestrahlung in der Behandlung des primären Mammakarzinoms. Dies gilt sowohl für die Frage, ob die systematische Strahlenbehandlung in allen Fällen angezeigt ist als auch die Frage, in welcher Form und in welcher Zeitfolge die Bestrahlung vorgenommen werden muß. -

Die Rolle der Bestrahlung kann im Übrigen nur im Zusammenhang mit der operativen Behandlung gesehen werden.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit der präoperativen wie der postoperativen Bestrahlung. - Noch 1963 wurde über den Wert der präoperativen Bestrahlung diskutiert, doch überwogen bereits die Zweifler. Mit HUBER und WIDOW (67) sind HAMPERL u.a. (55) der Meinung, daß "die heute noch gültig erachteten Argumente der Vorbestrahlung experimentell in keiner Weise überzeugend bewiesen sind". HAMPERL untersuchte Brustkrebsfälle, in welchen bei der klinischen und palpatorischen Untersuchung des Operationspräparates die regionären Lymphknoten als nicht befallen registriert, aber präoperativ bestrahlt wurden. Bei sorgfältiger histologischer Aufarbeitung fanden sich in allen Fällen noch lebensfähige oder zumindest morphologisch unveränderte Krebszellen in den Lymphknoten. Gerade dieses Krebsgewebe ist aber für den klinischen Bestrahlungserfolg oder -mißerfolg wichtiger als evtl. geschädigtes daneben. Ein völliges Verschwinden von primären Mammakarzinomen wurde manchmal nach Vorbestrahlung behauptet, ohne daß vorher

das tatsächliche Vorhandensein eines solchen Carcinoms histologisch gesichert wurde. Eine der letzten Untersuchungen wurde 1968 von LINDGREN u.a. (89) in Schweden durchgeführt. Aber weder nach 5 noch nach 1o Jahren konnte LINDGREN einen positiven Effekt nach Vorbestrahlung feststellen. Die präoperative Bestrahlung wird heute nur noch in wenigen Kliniken durchgeführt, etwas häufiger dagegen bei den sogenannten " borderline cases ". Da die Vorbestrahlung keine besseren Ergebnisse brachte, aber den eindeutigen Nachteil hatten, daß zwischen Diagnose und Operation eine größere Zeitspanne verging, wurde sie zu Gunsten der Nachbestrahlung verlassen.

Doch auch die heute übliche Nachbestrahlung wird nicht allgemein anerkannt. So führten HAAGENSEN und COOLEY (51) eine Nachbestrahlung nur in 8,8% aller Fälle nach Radikalmastektomie durch. -

In England wurde seit 1949 der Wert der postoperativen Bestrahlung untersucht. Der letzte Bericht stammt von EASSON (37), der bei 1461 Patientinnen die Radikaloperation durchführte und danach die Frauen in zwei Gruppen einteilte : die eine erhielt sofort prophylaktische Nachbestrahlung, die andere wurde lediglich beobachtet und bei Auftreten von Metastasen bestrahlt. In der Überlebensrate der beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Wegen der zusätzlichen Strahlungsbelastung lehnt EASSON deshalb die sofortige prophylaktische Nachbehandlung ab. - CRILE (28) weist auf die wichtige immunologische Abwehrrolle der Lymphknoten hin und lehnt insbesondere die Nachbestrahlung bei Stadium-IPatientinnen ab. Auch KAAE (7o) u.a. empfehlen bei Tumoren, welche lateral in der Mamma lokalisiert sind und keine Metastasen in der Axilla

aufweisen, die postoperative Bestrahlung zu unterlassen. - Auch MAAS (91) meint, daß eine Nachbestrahlung dann nicht notwendig ist, wenn es sich um Primärtumoren des Stadiums T1 NO bei Lokalisation in den äußeren Quadranten handelt und die Axillarlymphknoten histologisch frei sind. Einige Radiotherapeuten verzichten bei kleinen Mammatumoren wegen der geringen Gefahr eines Lokalrezidivs auf die Bestrahlung der Thoraxwand.

Nach BRINKLEY und HAYBITTLE (16) sind die Ergebnisse nach einfacher und radikaler Mastektomie gleich, wenn nachbestrahlt wird. Nach HAAGENSEN ist der Wert der postoperativen Nachbestrahlung nach radikaler Mastektomie nicht erwiesen, während die Nachbestrahlung nach einfacher Mastektomie als besser angesehen werden muß.

An unserer Klinik wurde in 89% (= 83 Fälle) bestrahlt. In den Jahren 1959 - 67 wurde ausschließlich mit konventioneller Röntgenbestrahlung beim Mammakarzinom gearbeitet, von Anfang 1968 bis Ende 1969 mit der γ-Strahlung mit dem Tele-Curie-Gerät und ab Ende 1969 mit schneller Elektronenpendelbestrahlung.

a) Konventionelle Röntgentherapie

In 43 Fällen wurde mit konventioneller Röntgentherapie bestrahlt. Bei 35 Fällen (= 81%) wurde in typischer Vier-Felder-Bestrahlung vor-und nachbestrahlt. In diesen Fällen wurden die laterale Thoraxwand und das Retrosternalfeld mit je 2loo R, ebenso das Axillarfeld mit 2loo R und das Supraclaviculartfeld mit 2ooo R belegt. In 4 Fällen wurde bis zu looo R von der obigen Norm abgegangen. In 8 Fällen wurde nur nachbestrahlt; dabei wurden die Dosen um

1ooo R je Feld erhöht.

b) γ - Strahlung

Bei 9 Patientinnen wendeten wir die γ -Strahlung an (auch als Telekobaltstrahlung bekannt). 4 Patientinnen wurden vor- und nachbestrahlt. Auf die gleichen 4 Felder wie bei der konventionellen Röntgenbestrahlung wurden prae operationem 2ooo R und post 3ooo R gegeben. Dabei wurde in einem Fall mit konventionellen Röntgenstrahlen vorbestrahlt und mit dem Tele-Curie-Gerät nachbestrahlt. In 4 Fällen wurde nur nachbestrahlt, i.a. pro Feld mit 4ooo R. Im neunten Fall wurde nur vorbestrahlt, da sich inzwischen cerebrale Metastasen gebildet hatten.

c) Schnelle Elektronen

Seit Ende 1969 wurden 34 Patientinnen mit schnellen Elektronen bestrahlt. In zwei Fällen mußten die Bestrahlungen wegen Unverträglichkeitsreaktionen angebrochen werden. Ansonsten wurden i.a. alle Felder mit je 5ooo R belegt; wenn allerdings nach palpatorischem Befund die Achsellymphknoten befallen waren, wurde die Dosis auf Axillarfeld und Supraclaviculargrube auf 6ooo R erhöht. Alle, mit schnellen Elektronen bestrahlten Fälle wurden nur nachbestrahlt. In 3 Fällen wurden auftretende Rezidive ebenfalls mit schnellen Elektronen belegt. Mögliche Einzelaussagen lassen jedoch weder die e-Strahlung (zu geringer Zeitabschnitt) noch die γ -Strahlung zu (nur 9 Patientinnen), sondern lediglich die konventionell Röntgen-Bestrahlten : Von den 33 konventionell Bestrahlten verstarben 7 in 2 Jahren (= 21%) und 19 in 5 Jahren (= 58%).

T1 - T3 : von 2o lebten 18 > 2 Jahre (= 9o%)
T4 : von 11 lebten 6 > 5 Jahre (= 55%)

Eine Betrachtung über 5 Jahren erscheint wegen des zu geringen Zahlenmaterials nur bedingt möglich.

ZUSATZTHERAPIE

Hierbei kommen wiederum sekundär chirurgische und radiotherapeutische Methoden in Betracht, außerdem die hormonelle und zytostatische Behandlung. Es muß jedoch zunächst der nun recht häufig wiederkehrende Begriff der "objektiven Remission" definiert werden, welcher bei der Beurteilung des Erfolges der verschiedenen Eingriffe am endokrinen System von ausschlaggebender Bedeutung ist. Wie verschiedene andere Autoren, KARL (73) und WILCKE (125), folgen wir dabei den Richtlinien des "Joint Committee on Endocrine Ablative Procedures in Disseminated Mammary Carcinoma", nach der eine objektive Remission in einer deutlichen röntgenologisch und klinisch meßbaren Abnahme der Metastasen in einer oder mehreren befallenen Regionen ohne Remission in einem anderen Gebiet und ohne Erscheinen neuer metastastischer Herde besteht. NOWAKOWSKI (1o3) drückt darüber hinaus die Abnahme der Metastasen in Prozentzahlen aus und spricht nur dann von einer objektiven Remission, wenn sich mindestens 5o% der vorhandenen Metastasen verkleinert haben.- Doch muß bei allen Remissionsangaben bedacht werden, daß eine subjektiv empfundene Besserung oder Schmerzbefreiung bereits als Erfolg gewertet werden muß.

R E Z I D I V - P R O B L E M

a) Lokalisation der sekundären Metastasen

Am häufigsten war die zweite Brust befallen. Mit zehn Patientinnen mit Doppelablatio von 94 (= 11%) liegen unsere Zahlen gering über vergleichbaren anderen Statistiken, die sich zwischen 5 und 1o% bewegen.

URBAN (121) stellte nach einem Zeitraum von 1o Jahren nach Radikalmastektomie bei 9% einen zweiten Brustkrebsbefall fest. Betrachtet auf einen neueren Zeitraum von 5 Jahren, fand er sogar bei 14,3% einen Befall der Gegenseite, wobei in 1o% der Fälle ein gleichzeitiger Doppelbefall zu verzeichnen war. Auf solch hohe Prozentzahlen kommt er allerdings nur deswegen, weil er bei fast allen Patientinnen eine gleichzeitige Biopsie auch der Gegenseite durchführt und so Mammakarzinome fand, die weder palpiert wurden noch sich durch Mammographie darstellen ließen. Nach URBAN's Angaben waren von diesen Zweitbrustkrebsen 1/3 infiltrierend, 2/3 nicht infiltrierend. - Nach ROBBINs und BERG (5) sind Brustkrebspatientinnen 5 mal häufiger als Kontrollpersonen für einen Befall der Zweitbrust prädestiniert.

In der Metastasenreihenfolge finden wir dann Haut- (9 Pat.), Knochen- (7 Pat.), Lungen- (5 Pat.), Leber-(2 Pat.), Hirn- (1 Pat.) und Milzmetastasen (1 Pat.). Doch zeigen sich in den verschiedenen Veröffentlichungen deutliche Differenzen in der Häufigkeit. So lautet nach Schweizer Untersuchungen die Reihenfolge : Lunge, Knochen, Leber, Niere und bei anderen Untersuchern : Lunge, Leber, Gehirn

und Nebennieren. Bei WERTHEMANN (124) wird die Reihenfolge von den Knochen angeführt, was auch eigene neuere, hier nicht berücksichtigte Ergebnisse erkennen lassen.

b) Zeitpunkt des Rezidiv - Auftritts

Nur in zwei Fällen traten Rezidive erst nach 6 Jahren auf. In beiden Fällen handelte es sich um einen zweiten Brustbefall. Ansonsten wurde das Auftreten von Rezidiven i.a. innerhalb von 5 Jahren beobachtet. Dies bestätigt auch WERTHEMANN (124), der die größte Zahl von Rezidiven in den ersten 4 Jahren findet. Bei uns traten in 13 Fällen die Metastasen zwischen 1/2 und 3 Jahren post operationem auf, in 9 Fällen fanden sich Metastasen bei der ersten Tumordiagnose.

Eine chronologische Reihenfolge des Metastasenauftritts läßt sich schwer angeben. Es erscheint uns jedoch, daß Hautrezidive vor einem 2. Brustbefall auftreten.

c) Rezidiv - Therapie

Beim Auftreten eines 2. Brustkrebses wurde in allen Fällen auch diese 2. Brust radikaloperiert, gefolgt von der üblichen Bestrahlung. Bei 15 Patientinnen wurde anschließend eine Strahlenmenolyse durchgeführt (s. "Kastration"). Adrenalektomie bzw. Hypophysektomie finden bei uns keine Anwendung. Seit der Existenz des Androgens Masterid wurde dies in allen Fällen von Doppelablatio gegeben. Auf die sehr guten Remissionsergebnisse der Homburger gemeinsamen onkologischen Untersuchungen der Strahlen- und Frauenklinik mit der Kombinationsbehandlung von Zytostatika und Masterid, wird noch

hingewiesen. - Lymphknoten - und Hautmetastasen wurden - soweit möglich - chirurgisch entfernt, sonst generell bestrahlt, da sie nach Untersuchungen derselben Kliniken wirkungsvoller als mit einer Hormonbehandlung auf die Strahlentherapie ansprachen. Es muß allerdings hinzugefügt werden, daß diese Ansicht nicht unwidersprochen ist (s. "Hormontherapie").

"PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ENDOKRINE THERAPEUTISCHE METHODEN"

I. Kastration

Nach einer vorausgegangenen Mammakarzinomoperation ist bei Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen die Kastration fast unbestritten die Methode der Wahl bei noch menstruierenden Frauen. Lediglich EHLERs (39) behandelt diese Patientinnen primär mit Androgenen und erst nach einem positiven Ansprechen auf diese Hormone bei einem erneuten Wiederauftritt von Metastasen mit der Kastration bzw. Ovarektomie.

Von den meisten Autoren wird die Wirksamkeit der Kastration auch noch in den ersten postmenopausalen Jahren angegeben, da die Östrogenproduktion der Eierstöcke mit dem Aufhören der Menstruation nicht erlischt. KARL (73) sowie SCHMIDT-HERMES (eig. Mitteilung) von der Homburger Strahlenklinik geben diesen Zeitraum mit 5 Jahren an, während EHLERs sogar bis zum 6a. Lebensjahr die Kastration durchführt.

Die Kastration kann nun sowohl durch den Chirurgen als auch durch den Radiotherapeuten durchgeführt werden. Obwohl die Röntgenmenolyse

die gleiche Erfolgsquote hat wie die chirurgische Ovarektomie, zieht diese KARL (73) wegen des rascheren Wirkungseintritts vor. Dagegen spricht jedoch die größere Belastung der Patientin durch die chirurgische Kastration.-

Die objektive Remissionsrate beträgt nach einer eigenen Zusammenstellung von 7 Autoren 33% : ALBERTO (1) mit 3o - 4o%, EHLERS (39) mit 2o - 3o%, HERTZ (61) mit 3o - 5o%, KENNEDY (78) mit 4o%, LEWISON (87) mit 25 - 35%, TAYLOR (119) mit 29% und WILCKE (125) mit 33%. Diese objektive Remission hält nach KARL (73) und NOWAKOWSKI (1o3) etwa ein Jahr an. Seit langem wird die Frage nach dem Wert der prophylaktischen bzw. der therapeutischen Kastration diskutiert. Nach HORSLEY (64) verbessert sich sowohl bei prä- wie bei postmenopausalen Frauen deutlich die Lebenserwartung durch die prophylaktische Kastration. Auch SIEGERT (113) findet bei 26o prämenopausalen Patientinnen eine um 16 Monate längere rezidivfreie Zeit als bei der therapeutischen Kastration. Auch NISSEN-MEYER (1o2) stellt nach prophylaktischer Kastration bessere Überlebensraten als nach der therapeutischen fest. KENNEDY (78) differenziert genauer : besonders bei Patientinnen des Stadiums I und II ist das klinisch freie Intervall nach prophylaktischer Kastration größer, aber der Zeitraum von Wiederauftritt bis zum Tod ist bei therapeutischer Kastration größer. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt FRACCHIA (45), der 1oo prophylaktisch und 1o1 therapeutisch Kastrierte miteinander vergleicht. - Obwohl aber die prophylaktische Kastration die rezidivfreie Zeit verlängert, und die Überlebensrate für Patientinnen verbessert, die sich mit größeren

Tumoren und denen mit apikalen Lymphknotenbefall der Achsel einer Radikalmastektomie unterzogen, so muß dies doch gegen eine frühere Menopause und den Verlust der Fähigkeit abgewogen werden, Metastasen durch die nachfolgende therapeutische Kastration begegnen zu können. ALBERTO (1) sieht die Hauptvorteile einer prophylaktischen Kastration in einer Vereinfachung des Therapieplanes und in einer Verlängerung der rezidivfreien Zeit; dagegen sprechen insbesondere die physiologischen und pathologischen Effekte der Kastration (z.B. physische und psychische Veränderungen) und die Tatsache, daß sich durch die prophylaktische Kastration die Überlebensziffern nicht verbessern. Diese letzte Ansicht wird von den meisten Autoren, so auch von Mc WHIRTER, vertreten.

Auch von der Homburger Strahlenklinik (SCHMIDT-HERMES) wird die generelle prophylaktische Kastration wegen bisher nicht eindeutig nachgewiesen besseren Ergebnissen jetzt abgelehnt. Bei 15 eigenen Patientinnen wurden die Ovarien vorzeitig in künstliche Funktionsruhe übergeführt. Dies geschah in allen Fällen durch die Strahlenmenolyse. Alle Patientinnen waren zwischen 4o und 5o Jahren. Es wurden mit einer Herddosis von 6oo R pro Ovar bestrahlt. 7 Patientinnen, also knapp die Hälfte, erreichten noch nicht einmal die Zweijahresüberlebensgrenze. Doch erscheinen Schlußfolgerungen auf Grund der zu kleinen Patientenzahl nicht für angebracht. Von diesen 15 Patientinnen stammten allerdings die Mehrzahl (9) aus dem T4-Stadium und nur 5 aus dem T3-Stadium. Bei 14 Vergleichspatientinnen zwischen 4o und 5o Jahren, bei denen keine Menolysenbestrahlung durchgeführt wurde, über-

lebten 11 die Zweijahresgrenze; doch muß hinzugefügt werden, daß nur 8 dieser Patientinnen aus dem T3- bzw. T4-Stadium kamen. - Keinesfalls aber kann ein verbessernder Therapieerfolg aus unseren Beobachtungen entnommen werden, wie dies allgemein in der Literatur angegeben wird. Es scheint uns allerdings wie auch LEWISON (87) und WILCKE (125), der eine Reihe größerer Statistiken miteinander vergleicht, daß die prophylaktische Kastration in Fällen mit ausgedehnten Tumoren, also zumindest fortgeschritteneren Stadium-II-Fällen, ihre Berechtigung hat, da sie eindeutig bessere Überlebenszeiten bringt. In allen anderen Fällen sollte man jedoch die therapeutische Kastration vorziehen.-

Doch muß man sich bei allen Eingriffen am endokrinen System darüber im klaren sein, daß sie nur palliative Maßnahmen sein können.

II. Adrenalektomie und Hypophysektomie

Die Ausschaltung der Hypophyse oder der Nebennieren wird bei einem Rezidiv meist als 2. oder auch als 3. Schritt der endokrinen Therapie in Erwägung gezogen. Dabei ist für die Wirksamkeit einer bilateralen Adrenalektomie das völlige Sistieren der Ovarialfunktion Voraussetzung, weswegen in der Regel bis zu 5 Jahren nach der Menopause noch die Kastration vor oder gleichzeitig mit der Adrenalektomie vorgenommen wird.

Nach ALBERTO (1) ist die optimale Indikation für beide Operationsarten, die beide im übrigen in Homburg nicht durchgeführt werden, dann gegeben, wenn 1.) ein Intervall von mehr als zwei Jahren

zwischen Erstbehandlung und dem Auftreten des Rezidivs vergangen sind, 2.) der Allgemeinzustand noch gut ist, 3.) Knochenschmerzen vorliegen, 4.) überdurchschnittliche Ätiocholanolausscheidung im Urin gefunden wird, 5.) Metastasen in Knochen und in Weichteilen vorliegen, jedoch keine in den viszeralen Organen, was auch von KARL (73) als unbedingte Kontraindikation angesehen wird. Nach NOWAKOWSKI (1o3) sind viscerale Metastasen allerdings eine absolute Indikation für die Adrenalektomie, speziell bei der Leber; er gibt eine objektive Remission von etwa 5o%. ALBERTO (1) gibt die objektive Remissionsrate abhängig von seinen oben angeführten Faktoren zwischen 15 und 6o% an.

Nach Meinung nahezu aller Autoren wie z.B. ALBERTO (1), FRACCHIA u.a. (44), KARL (73), NOWAKOWSKI (1o3), WILCKE (125) u.a., sind die Ergebnisse nach Adrenalektomie im Vergleich mit der Hypophysektomie annähernd gleich, was auch eine Veröffentlichung des "Joint Comittee on Endocrine Ablative Procedures in Disseminated Mammara Carcinoma" bestätigt.

Doch sehen WILCKE und auch KARL eine Tendenz zur Hypophysektomie, da bei verbesserter Operationstechnik die postoperativen Komplikationen im Vergleich zur Adrenalektomie wesentlich geringer sind.

Nach der bereits erwähnten Veröffentlichung des "Joint Committee on Endocrine Ablative Procedures in Disseminated Mammary Carcinoma" führen die operativen Verfahren der Adrenalektomie und Hypophysektomie in einem wesentlich höheren Prozenzsatz zu objektiven Remissionen als die Hormontherapie. Allerdings stammt diese Studie aus dem Jahre

1961. Aber auch eine neuere Veröffentlichung aus dem Jahre 1969 von WILCKE gibt die Überlegenenheit der beiden operativen Verfahren gegenüber der Hormontherapie an. - Nach Meinung anderer Autoren schließlich potenziert sich die Wirkung der Chemotherapie, wenn ihr eine Hypophysektomie vorausgegangen ist.

III. Hormontherapie

Bei der additiven Hormontherapie steht die hochdosierte Verabreichung von Sexualhormon ganz im Vordergrund. Wie eine Patientin reagiert, hängt von ihrer hormonalen Lage ab, d.h. prä- oder postmenopausalem Alter. Patientinnen, bei denen die Metastasen im ersten Jahr nach der Menopause auftraten, sind nach NOWAKOWSKI (1o3) gegenüber einer Hormontherapie fast völlig refraktär, während er das Maximum der Wirkung beider Sexualhormone etwa im 8. Jahr nach der Menopause sieht. Ganz zweifellos ist die Gabe von Hormonen nach der Menopause die Methode der Wahl. Widersprüchlich sind hingegen die Angaben darüber, welches Sexualhormon bei alleiniger oder kombinierter Behandlung überlegen ist. Nach KENNEDY (78) betragen die objektiven Remissionsraten bei Androgengaben 21% und Östrogengaben 36%. Auch bei ALBERTO (1) wird eine Überlegenheit der Östrogenremissionsrate mit 3o% gegenüber der von Androgenen mit 2o% angegeben. Noch bessere Ergebnisse erreichen BERNDT und STENDER (9) nach einer neueren (197o) Veröffentlichung mit einer Östrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung, wobei sie eine mittlere Remissionsdauer von 8 Monaten erhalten. -

Auf z.T. noch bessere Ergebnisse bei der Kombinationsbehandlung von Sexualhormonen und Zytostatika wird im nächsten Kapitel eingegangen. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Autoren geben jedoch die meisten Autoren, wie WILCKE (125) mit 23%, SEGALOFF (111) und KARL (73) mit 2o% gleich hohe Remissionsraten bei beiden Sexualhormonen an. Nach SCHMIDT-HERMES beträgt die Remissionsrate der Homburger Strahlenklinik nach den Kriterien der Breast-Cancer-Groups bei alleiniger Behandlung mit Androgen sogar 25%, so daß dieser Autor im Gegensatz zu anderen Autoren eine leichte Überlegenheit der Androgene gegenüber den Östrogenen feststellt. - EHLERS (39) stellt hingegen bei Patientinnen mit Barr-negativen Mammakarzinomen im Falle einer Nachbehandlung mit Androgenen einen eindeutig ungünstigeren Krankheitsverlauf fest. Außerdem muß man bei einer Androgenbehandlung neben anderen unerwünschten Nebenwirkungen häufiger eine Virilisierung in Kauf nehmen, die teilweise irreversibel ist. Die unerwünschte Virilisierung kann aber nach KARL (73) durch Gabe des Testosteronderivats Testolacton (Fludestrin) anstelle von Testosteron bei sonst ähnlich positiver Wirkung vermieden werden. Derselbe Autor empfiehlt im übrigen, Androgene nur unmittelbar vor - bis 5 Jahre nach der Menopause zu geben, dann aber auf Östrogene umzuwechseln.

Die Remissionsdauer nach Hormongaben beträgt nach den meisten Autoren ca. 8 Monate, wobei sich nach ALBERTO (1) Weichteil-(Haut)-Metastasen besser beeinflussen lassen als Knochenmetastasen, diese wiederum besser als viscerale Metastasen. Dieser Beobachtung widersprechen z.T. SCHMIDT, SCHMIDT-HERMES und TRANEKJER (1o7) nach denen Hautmetas-

tasen wirkungsvoll nur auf Strahlentherapie ansprechen.

In der gemeinsamen Onkologie der Homburger Frauen- und Strahlenklinik wurden seit Beginn des Beobachtungszeitraumes (1959) fast ausschließlich männliche Hormone bei Brustkrebspatientinnen gegeben. Während früher vor allem mit Testoviron und auch mit Androtardyl gearbeitet wurde, wird bei uns seit November 1969 eine Drostanolon-Propionat-Therapie durchgeführt : die Patientinnen erhielten 3 mal wöchentlich 1oo mg bis zu einer Gesamtdosis von 6,o g. Dann wurde die Wochendosis über 2 mal 1oo mg auf einmal 1oo mg reduziert. Die niedrigste Gesamtdosis betrug o,9 g, die höchste 27,6 bei einer mittleren Gesamtdosis von 6,6 g. Die Wirkung dieses Hormons wird von HOGEN (54) durch eine Senkung des Prolaktinspiegels erklärt. Von DESPHANDE (33) wird dagegen eine Hemmung der Östrogenaufnahme im menschlichen Mammakarzinomgewebe für den Antitumoreffekt verantwortlich gemacht. Bei 8 von 38 Patientinnen erreichten wir eine objektive Remissionsrate von 21%. An Nebenwirkungen fanden wir in 4 Fällen einen geringen Hirsutismus, in 5 Fällen einen erheblichen Hirsutismus und in 8 Fällen ein Tieferwerden der Stimme. In keinem Fall mußte die Therapie abgebrochen werden.

Mehrer Autoren beschäftigen sich mit der Ausscheidung von Hormonen. Nach MARMORSTON u.a. (95) ist bei prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen die Aussscheidung von androgenen Hormonen (Ätiocholanol) erhöht. Diese Beobachtung wird auch von BULBROOK u.a. (2o) bestätigt. Während in früheren Veröffentlichungen von einer normalen bis erhöhten Östriolausscheidung berichtet wurde, fand man in neueren

Untersuchungen eine verminderte Ausscheidung dieses Hormons im Vergleich zu den beiden anderen Östrogenen, weswegen LEMON (85) auf eine mögliche Inhibitorrolle gegenüber Östron und Ostradiol schließt. In diesen beiden Östrogenen vermuten auch COLE und Mc MAHON (27) eine tumorstimulierende Wirkung und sehen ebenfalls im Östriol einen - oder den Antagonisten (s. Ätiologie). Auch nach Meinung von HERTZ (61) spielen die Östrogene bei der Entstehung von neoplastischen Prozessen eine vitale stimulierende Rolle. HERTZ warnt im übrigen vor der Gabe von Kontrazeptiva bei Mammakarzinompatientinnen wegen der möglichen Tumorstimulierung durch die darin enthaltenen Östrogene. Vor einer Unterdosierung durch die darin enthaltenen Östrogene warnt auch KENNEDY, da nach seinen Beobachtungen zu kleine Dosen bis 1 mg/die bei hormonabhängigen Tumoren das Wachstum stimulieren können. ALBERTO (1) verweist neben der Stimulationsgefahr durch Hormone noch auf die Gefahr der Hyperkalzämie. -
Im Vergleich zu den Ergebnissen einer Androgen - oder Östrogentherapie sind die Resultate bei Frauen jenseits der Menopause mit Gestagen in hohen Dosen offenbar weniger gut. Die Verabreichung eines Derivates dieser Hormongruppe scheint nach KARL (73) jedoch dann angezeigt, wenn andere Sexualhormone im Verlauf der Behandlung sich als unwirksam erwiesen haben, denn die Erfahrung zeigt, daß Remissionen dann noch mit einem Gestagen möglich sind.
Auf die ausgezeichneten neueren Remissionserfolge einer Östrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung von BERNDT (9) wurde bereits hingewiesen. Ebenso wurde bereits im Kapitel "Ätiologie" die von KAISER

(71) beschriebenen endokrinen Schutzmechanismen durch jede Gestagenphase behandelt.

IV Zytostatika

Neben der hormonellen Zusatztherapie, deren Nebenwirkungen auch bei der Anwendung gegengeschlechtlicher Hormone gering sind, stehen uns heute eine ganze Reihe zytostatisch wirksamer Substanzen zur Verfügung. Hierbei wird heute allgemein eine Monotherapie nicht mehr angewandt. In den letzten Jahren haben sich verschiedene Kombinationsschemata, wie z.B. nach SCHWARZENBERG (1o9), bewährt.
Da sich die Studie jedoch über einen Zeitraum erstreckt, in dem eine schnelle Entwicklung und ständige Neuorientierung notwendig war, werden im folgenden auch Erfahrungen mit Monotherapien gestreift.
KARRER (75) hält die länger dauernde intermittierende Stoßtherapie für optimal. - Eine Beruhigungstherapie mit zu geringer Dosierung kann nach seiner Meinung mehr schaden als nützen. Bereits bei prämenopausalen Patientinnen mit mehr als vier positiven Lymphknoten sieht er durch die zusätzliche Chemotherapie einen signifikanten Vorteil, während drüsenfreie Fälle keinen Vorteil davon haben. Da KARRER jedoch auch in diesen letzteren Fällen keine ernsthaften Nachteile feststellte, und der Effekt eines Zytostatikums um so größer ist, je kleiner der Tumor ist, empfiehlt er auch in frühen Stadien die direkte gegen die Tumorzellen gerichtete Therapie, räumt allerdings dabei ein, daß eine völlige Ausrottung aller im Organismus befindlichen Tumorzellen noch nicht möglich ist.

Von den alkylierenden Zytostatika hält KARL (73) das Zyklophosphamid (Endoxan) für die am besten verträgliche und gleichzeitig gut steuerbare Substanz, die deswegen weite Verbreitung gefunden hat. Daneben gilt Thio-Tepa als Verbindung, auf die Mammakarzinome vorwiegend in der Prämenopause gut anspielen.

Die Remissionsangabe nach alleiniger Zytostatikatherapie schwanken zwsichen 15 und 3o%. Da das Mammakarzinom auf Zytostatika mit verschiedenen zellulären Wirkungsmechanismen anspricht, liegt es nahe, mehrer Substanzen gleichzeitig anzuwenden. BRUNNER (18) untersuchte die zytostatische Kombinationsbehandlung bei 62 Fällen : Die Hälfte zeigte eine meßbare Tumorrückbildung; in den meisten Fällen war gleichzeitig damit eine Besserung des Allgemeinbefindens verbunden. Bei 1o weiteren Frauen verzeichnete er eine eindeutige subjektive Besserung, während die Tumorgröße gleich blieb oder sogar zunahm. Bei 42% der Fälle mit meßbarer Tumorrückbildung dauerte die Remission länger als 6 Monate, davon bei 1o% länger als ein Jahr. Die bisherigen Resultate von BRUNNER lassen den Schluß zu, daß sich die therapeutischen Wirkungen einiger Zytostatika teilweise addieren, während die Nebenwirkungen z.T. dissoziiert bleiben. Besonders günstige Ergebnisse erhält BRUNNER bei jüngeren Frauen mit viszeralen Metastasen und schlägt deshalb von vorneherein anstelle alleiniger Hormonbehandlung eine kombinierte hormonelle und zytostatische Therapie vor. - Die Kombination von Östrogen mit dem Zytostatikum Endoxan untersuchte NOWAKOWSKI und findet eine Remissionsrate von 5o%; diese Remissionsrate konnte jedoch von uns (Homburger

Strahlen- und Frauenklinik) bei exakter Einhaltung des Therapieplanes von NOWAKOWSKI nicht bestätigt werden, da bei allen (drei) Patientinnen wegen erheblicher Unverträglichkeitreaktionen seitens des Gastrointestinaltraktes die Behandlung abgebrochen werden mußte.

Ebenfalls eine Remissionsrate von 5o% wird von SCHWARZENBERG (1o9) bei Anwendung dreier Zytostatika erreicht. Auf der Basis seines Therapieschemas wird von der Homburger Frauen- und Strahlenklinik zudem das androgene Hormon Masterid verabreicht. Bei den so behandelten 16 Patientinnen konnte in 11 Fällen, das sind 68,7 %, eine objektive Remission erzielt werden, wobei die mittlere Remissionsdauer 8 Monate betrug. Allerdings mußte diese kleine Fallzahl noch von größeren Statistiken bestätigt werden. -

In dem hier untersuchten Krankengut wurden Zytostatika seit 196o gegeben, wobei das Endoxan eindeutig dominierte. Von den 94 Patientinnen wurden 33 (=35%) zytostatisch behandelt, wovon wiederum 11 (33%) bereits Metastasen hatten. In den Jahren 196o - 66 wurden Endoxan an fast jede Patientin verabreicht, i.a. zwischen 2 g und 5 g bei Nichtmetastasierung. Ab 1967 wurden dann Zytostatika nur bei bereits erfolgter bzw. wegen der Tumorgröße zu erwartender Metastasierung verwendet. Dies erfolgte dann in hochdosierter Stoßtherapie, die bei progredienten Mammakarzinom Fällen empirisch in dem oben angegebenen Therapieschema aus hormonaler (androgener) und kombinierter zytostatischer Behandlung mit der bisher unerreichten objektiven Remissionsrate von 68,7% ihrer vorläufigen Abschluß fand.

Bei jeder Zytostatikabehandlung besteht der Nachteil gegenüber der

Hormonbehandlung in der größeren Zahl von Nebenwirkungen und der strengeren Überwachungsbedürftigkeit der Patientinnen.-

V Kortikoide

Bei einem Versagen der bisherigen Maßnahmen oder bei erneutem Rezidiv bleibt neben- und nach- der Chemotherapie noch die Behandlung mit Kortikoiden übrig. Ihr Einsatz ist jedoch beschränkt, und sie sollen nur dann angewandt werden, wenn alle anderen Möglichkeiten erschöpft sind. Objektive Remissionen sind nach Kortikoidtherapie nicht zu erwarten, wohl aber häufig - nach ALBERTO 2o% - subjektive Besserungen, da begleitende entzündliche Reaktionen günstig beeinflußt werden können. Eine absolute Indikation für ihren Einsatz sehen sowohl KARL (73) als auch NOWAKOWSKI (1o3) beim Hyperkalzämiesyndrom, das bei Skeletmetastasen oder durch eine Steroidhormontherapie bedingt auftreten kann. Auch Pleuraergüsse, Hirnmetastasen und nicht ulzerierte Hautmetastasen werden nach NOWAKOWSKI gelegentlich günstig beeinflußt.
Schließlich soll noch auf die bereits erwähnte Untersuchung von BULBROOK (2o) u.a. auf der Insel GUERNSEY hingewiesen werden, wo er bei Brustkrebspatientinnen zwischen 35 und 55 Jahren neben einer erhöhten Ätiocholanolausscheidung ebenfalls eine anormale Ausscheidung von Kortikosteroidmetaboliten fand.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde über 94 Patientinnen mit Mammakarzinom berichtet, die sich von 1959 bis 1971 in unserer Behandlung befanden. Nach einem Überblick über die Histologie wurde ausführlich auf die verschiedenen Stadien (Stadieneinteilung nach dem TNM-System) und die Lebenserwartung eingegangen. Es zeigte sich, daß die Lebenserwartung - nur bezogen auf die Tumorgröße - in den ersten drei Stadien relativ konstant blieb, jedoch bei Erreichen des T4-Stadiums stark abfiel; bezogen auf den Lymphknotenbefall zeigte sich, daß mit zunehmender Infiltration auch entfernter Lymphknoten die Lebenserwartung rapid abfiel. - Wenn man von Tumorgröße und Lymphknotenbefall jeweils die ersten drei Stadien zusammenfaßt, erreichten die 5-Jahresüberlebensgrenze 60%, eine Zahl, die internationale Angaben mit 58% bis 65% für die gemeinsame Betrachtung der alten Steinthal-Stadien I und II angeben.

Bei der Betrachtung der primären Therapie erreichen wir im Vergleich mit anderen Angaben bei der Radikaloperation geringfügig bessere Ergebnisse, wenn sich auch die Tendenz zur einfachen Mastektomie durchzusetzen scheint; ein Vergleich der radiologischen Therapie ließ sich nur bedingt anstellen; seit 1969 kommt in Homburg die Nachbestrahlung mit schnellen Elektronen zur Anwendung.

Besonderen Wert wurde auf die sekundäre Therapie und die Rezidivtherapie gelegt. Neben Kastration und Hypophysektomie/Adrenalektomie steht in Homburg besonders die hormonelle und zytostatische Rezidivtherapie

im Vordergrund des Interesses. Hierbei wurde bei kombinierter zytostatischer/androgener Therapie durch die gemeinsame onkologische Nachbehandlung der Homburger Frauen- und Strahlenklinik eine bisher unerreichte objektive Remissionsrate von 68,7% erreicht.

Die vorliegenden Ergebnisse sind insgesamt nur als eine Tendenz anzusehen, da die gesamte Vorstellung über die optimale Therapie des Mammakarzinoms, insbesondere auch bei den progedienten Fällen, in Fluß geraten ist. Dies ist sowohl ein Zeichen der Unsicherheit auf diesem so schwierigen therapeutischen Gebiet, als auch ein Zeichen intensiver Bemühungen der einzelnen Arbeitsgruppen um eine Verbesserung der Überlebenschancen für die an Brustkrebs erkrankten Patientinnen.

S C H R I F T T U M V E R Z E I C H N I S

1. ALBERTO, P. : Hormontherapie et chemiotherapie du cancer du sein. Schweiz. med. Wschr. 99,(1969) : 1287

2. BACLESSE, F. : Five years results in 43 breast cancer cases treated soley with roentgen rays. Ann. Surg. 161, (1965) : 1o3

3. BÄSSLER, R. : Das sogenannte lobuläre Karzinom der Mamma. Dtsch. med. Wschr. 94,(1969) : 1o8

4. BENNINGHOFF, D. und TSIEN, K.C. : Treatment and survival in breast cancer : a review of results. Brit. J. Radiol. 32, (1959) : 45o

5. BERG, I. W. : Significance of axillary node levels in study of breast cancer. Cancer 8, (1955) : 776

6. BERGER, H. Beitrag zur elektronenoptischen Zelldifferenzierung des soliden Mammakarzinoms und der Mastopathia cystica des Menschen. Krebsforschung 66, (1964) : 73

7. BERNDT, H. und LATTERMANN, K. : Mammacarcinom und Menopause. Arch. Geschwulstforsch. 33, (1969) : 55

8. BERNDT, H. und LANDMANN, R. : Arch. Geschwulstforsch. 33,(1969) : 157 Zwei epidemologische Typen des Mammakarzinoms.

9. BERNDT, G. und STENDER, H.ST. : Die Östrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung des metastasierenden Mammakarzinoms mit SH 834.

1o. BLACK, M.B. und ASIRE, A.J. : Palpable axillary lymph nodes in cancer of the breast. Cancer 23, (1969) : 251

11. BLACK, M.M. und LEIS, H.P. : Cellular responses to autologous breast cancer tissue. Cancer 28, (1971) : 263

12. BLACK M.M. und OPPLER S.R. : Survival in breast cancer in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes. Surg. Gynec. Obstet. 1oo,(1955) : 543

13. BOOKER D.E. PAHL J.R. und FORBES D.A. : Control of postpartum breast engorgement with oral contraceptives, II. Amer. J. Obstet. Gynec. Sept. (197o), 24o.

14. BOQUOI F. : Das Cystosarkoma phylloides der Mamma. Zbl. Gynäk. 35, (1965), 1169.

15. BRAUN H.D. BECKER T. und MEYER U. : Behandlung von Stauungserscheinungen nach Ablatio mamma und Bestrahlung. Münchner Medizinische Wochenschrift 48, (1971), 163o.

16. BRINKLEY D. und HAYBITTLE J.L. : Treatment of stage II carcinoma of the female breast. Lancet (1966 II), 291

17. BÜNGELER W. DORTENWILL W. : Über den Begriff der Präcancerose unter besonderer Berücksichtigung der Mastopathie und des atypischen Portioepithels. Med. Klin. 49,(1954) : 1589

18. BRUNNER K.W. : Erfahrungen mit einer zytostatischen Kombinationstherapie beim hormoresistenten metatasierenden Mammakarzinom. Schweiz. med. Wschr. 99,(1969) : 1298

19. BULBROOK R. THOMAS B.S. UBUNOMIYA J. und HAMAGUCHI D. : Urinary 11-deoxy-17-oxysteroids in British and Japonese women/reference to the /with incidence of breast cancer. Nature 2o1, (1964) : 189

2o. BULBROOK R. und HAYWARD J.L. : Abnormal urinary steroid excretion and subsequent breast cancer. Lancet (1967 I) : 519

21. BUSCH W. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen an bestrahlten Mammakarzinomen der Frau. Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, (197o), 25o

22. BUTCHER H.R. : Radical Mastectomy for mammary carcinoma. Ann. Surg. 17o, (1969) : 883

23. BUTCHER H.R. : Mammary carcinoma : A discussion of therapeutic methods.
Cancer 24. (1969) : 1272

24. CARROL K.K. : Dietary fat and mammary cancer.
Canad. med. Ass. J. 98, (1968) : 59o

25. CHANDLER SMITH J. : The superior treatment for carcinoma of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. Febr., (1971), 284

26. COHEN R.B. : Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in hyperplastic and neoplastic lessions of the breast.
Cancer 17, (1967 II) : 1o67

27. COLE Ph. und MAC MAHON B. : Oestrogen fractions during early reproductive life in the aetiology of breast cancer.
Lancet, März (1969), 6o4

28. CRILE G. : Results of simple mastectomy without irradiations in the treatment of operative stage I cancer of the breast.
Ann. Surg. 168,(1968) : 33o

29. CRILE G. : Possible role of uninvolved regional nodes in preventing metastasis from breast cancer.
Cancer 24, (1969) : 1283

3o. CUTLER S.J. und HEISE H.W. : Efficacy of current treatment methods in cancer of the breast.
Cancer 24, (1969) : 1117

31. CUTLER S.J.
BLACK M.M.
MORK T.
HARVEL S. und
FREEMANN C. : Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast.
Cancer 24, (1969) : 653

32. DAHL -IVERSEN E.
TOBIASSEN T. : Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma.
Ann. Surg. 17o, (1969) : 889

33. DESPLANADE N. : Uptake of steroid hormones by human breast tissue.
Syntex Pharmaceutica. Maidenhead (1968) : 45

34. DEVEREUX W.P. : Acute puerpal mastitis.
Amer. J. Obstet. Gynec. Sept.,78

35. MC DIVITT R.W. : In situ lobular carcinoma-a-prospective followup study indicating cumulative patient risks.
J. Amer. med. Ass. 2o1, (1967), 82 - 86

36. DUNN J. E. : Epidemiology and possible identifikation of high-risk groups that could develop cancer of breast.
Cancer 23, (1969) : 775

37. EASSON E.C. : Post-operative radiotherapy in breast cancer.
In symposium on prognostic factors in breast cancer. Edinburgh, (1968)

38. EDWARDS M.H. : BULBROOK R.D. und WANG D.Y. : Relation between plasma-cortisol, plasma-androgen-sulphates and immune response in women with breast cancer.
Lancet, Nov. (1971) 1oo1

39. EHLERS P.N. : Ergänzende Hormonbehandlung beim operablen Mammakarzinom.
Arch. f. kl. Chir. 327, (197o) : 4o7

4o. EICHHORN H.J. und LESSEL A. : Der Aussagewert klinischer Forschungsmethoden für die Auseinandersetzung um die beste Behandlung des Mammakarzinoms.
Med. Klin. 59, (1964) : 19o2

41. ELLIS F.G.
BERNA T.V.
DESPHARDE N.
BELZER F.O. und
BULBROOK R.D. : The uptake of tritiated steroids by human breast carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 128,(1969) : 975

42. FEINLIEB M. und GARRISON R.J. : Interpretation of the vital statistics of breast cancer.
Cancer 24, (1969) : 11o9

43. FISHER B.
RAVDIN R.G.
AUSMANN R.K.
SLACK N.H. und
MOORE G.E. : Surgical adjuvant chemotherapy in Cancer of the breast : results of a decade of cooperative investgation.
Ann. Surg. 168, (1968) : 337

44. FRACCHIA A.A.
FARROW J.H.
MILLER T.R.
TOLLEFSEN R.H. u.a.:
Hypophysectomy as compared with adrenalectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. Aug. (1971) : 241

45. FRACCHIA A.A.
MURRAY D.R.
FARROW J.H. und
BALACHANDRA V.K. :
Comparison of prophylactic and therapeutic castration of breast carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 129, (1969) : 27o

46. FUNDERBURK W.R. and
SYPHAX B. :
Evalution of nipple discharge in benign and malignant deseases.
Cancer 24, (1969) : 129o

47. GRATTAROLA R. :
The premenstrual endometrial pattern of women with breast cancer.
Cancer 17, (1969) : 1119

48. GREGL A.
KRACK U.
YU D.
TIMMERMANN S.
STANKOVIC P. und
WELLMER H.K. :
Brustkrebs und Schwangerschaft.
Dtsch. med. Wschr. 39, (197o) : 1951

49. GREGL A. :
Der Brustkrebs im höheren Lebensalter.
Dtsch. med. Wschr. 43, (197o II) : 218o

5o. GREGL A. und
THORWIRTH V. :
Die Bedeutung der Biopsie für die Prognose des Mammakarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 47, (1967 II) : 216o

51. HAAGENSEN C.D. und
COOLEY E. :
Radical mastectomy for mammary carcinoma.
Ann. Surg. 17o, (1969) : 884

52. HAAGENSEN C.D.
COOLEY E.
MILLER E. und
HANDLEY R.S. usw. :
Treatment of early mammary carcinoma.
Ann. Surg. 17o, (1969) : 875

53. HAAGENSEN C.D.
BHONSLAY S.B.
GUTTMANN R.J. und
HABIF D.V. usw. :
Metastasis of carcinoma of the breast to the peripheriy of the regional lymph node filter.
Ann. Surg. 169, (1969) : 174

54. HAGEN E.
WITTKOWSKI W. und
STÖHR A. :
Morphologische Veränderungen an Hypophyse und Nebenniere der Ratte nach Gabe hormonell wirksamer Substanzen zur Behandlung von DMBA-induzierten Mammatumoren.
Z. Krebsforschung 76.(1971) : 97

55. HAMPERL H.
HUHN F.O.
KAUFMANN C. und
OBER K.G. :
Histologische Untersuchungen praeoperativ bestrahlter Mammakarzinome.
Dtsch. med. Wschr. 88,(1963, I) : 616

56. HANDLEY R.S. und
THACKRAY A.C. :
Conservative radical mastectomy (Patey's operation).
Ann. Surg. 17o, (1969) : 88o

57. HANDLEY R.S. :
Current concepts in the primary treatment of operable carcinoma.
Cancer, 24, (1969) : 127o

58. HARNETT W.L. :
A statistical report on 2529 cases of cancer of the breast.
Brit. J. Cancer 2, (1948) : 212

59. HARTVEIT F. :
Prognostic typing in breast cancer.
Brit. med. J. Okt. (1971):253

6o. HERBERHOLD C. :
Über die Biopsie der Skalenus-Lymphknoten nach Daniels.
Dtsch. med. Wschr. 19, (1968) : 315

61. HERTZ R. :
The problem of possible effects of oral contraceptives on cancer of the breast.
Cancer, 24, (1969) : 114o

62. HILL M.J.
GODDARD P. und
WILLIAMS R.E.O. :
Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast.
Lancet, Aug. (1971) : 472

63. HOLLEB A.J. und
FORROW J.H. :
The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients.
Surg. Gynec. Obstet. 115, (1962) : 65

64. HORSLEY J.S.
ALRICH E.M. und
WRIGHT C.B. :
Carcinoma of the breast in women 35 Years of age or younger.
Ann. Surg. 169, (1969) : 839

65. HORSLEY J.S. und HORSLEY G.W. : Twenty years' experience with prophylactic bilateral oophorectomy in the treatment of carcinoma of the breast. Amer. Surg. 155, (1962) : 935

66. HUBACHER O : Fünfjahresresultate bei der Kombinationsbehandlung mit der Kobaltbombe und den Zytostatika SP - G und SP - J. Dtsch. med. Wschr. 48, (1965 II) : 2145

67. HUBER R. und WIDOW : Problematik der Vorbestrahlung des operablen Brustdrüsenkrebses. Dtsch. med. Wschr. 87, (1962) : 2304

68. INGLIS K. : Paget desease of the nipple. Amer. J. Path. 22, (1946) : 1

69. KAAE S. und JOHANNSEN H. : Simple mastectomy plus postoperative irradation by the method of Mac WHIRTHER for mammary carcinoma. Ann. Surg. 170, (1969) : 895

70. KAAE S. : Radiotherapy in cancer of the breast. Schweiz. med. Wschr. 99, (1969) : 1285

71. KAISER R. : Endokrine Schutzmaßnahmen gegen Endometrium- und Mammakarzinome. Dtsch. med. Wschr. 94, (1969 II) : 2467

72. KALLENBERGER A. HAGMANN A. MEIER-RUGE W. und DESCOEUNDRES C.: Beziehungen zwischen Sexchromatinvorkommen, Kerngröße und DNS-Werten in Mammatumoren und ihre Bedeutung für die Überlebenszeit. Schweiz. med. Wschr. 97, (1967) : 678

73. KARL H.J. : Grundlagen der endokrinen und zytostatischen Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms Chir. Praxis 16, (1972) : 373

74. KARRER K : Der derzeitige Stand der Rezidivprophylaxe maligner Tumorerkrankungen. Wien. klin. Wschr. 80,(1968) : 116

75. KARRER K. : Cytostaticatherapie beim Mammakarzinom. Arch. kl. Chir. 327,(1970) : 413

76. KAUFMANN C. HAMPERL H. BALDUS F. und KI B.D. : Das lobuläre Carcinoma in situ der Mamma. Dtsch. med. Wschr. 41, (1971) : 1583

77. KENNEDY B.J. : The control of Advanced Breast Cancer. Amer. J. Surg. 1o6, (1963) : 413

78. KENNEDY B. J. : Hormone therapy in inoperable breast cancer. Cancer, 24, (1969) : 1345

79. KISTER S.J., SOMMERS S.C. HAAGENSEN C.D. FRIEDELL G.H. COOLEY E. und VARMA A. : Nuclear grade and sinus histiocytosis in cancer of the breast. Cancer 23, (1969) : 57o

8o. KRÜCKENMEYER K. : Dysplasien des Brustdrüsenepithel und ihre Beziehungen zum Mamma-Karzinom. Zbl. Gynäk. 31, (1969) : 993

81. KRÜCKENMEYER K. und STOLZ H. : Über ein angioblastisches Sarkom bei chronischem Lymphödem nach Mamma-Radikal-operation (Stewart-Trewes-Syndrom) Zbl. Gynäk. 7, (1967) : 229

82. LACOUR J. GENIN J. WEILER J. und LE M. : Indications de la chirurchie et résultats du traitement du cancer du sein àl'institut Gustave-Roussy Schweiz. med. Wschr. 99, (1969) : 1274

83. LANE N. GOKSEL H. SALERNO A. und HAAGENSEN C.D. : Clinicopathologic analysis of the surgical curability of breast cancer :A minimum ten year study of a personal series. Ann. Surg. 153, (1961) : 483

84. Mc LAUGHLIEN C.W. und COE J.D. : Cancer of the breast- a continuing challenge: report of 375 consecutive patients with long-term Follow-up. Ann. Surg. 169,(1969) : 844

85. LEMON H.M. : Endocrine influences on human mammary cancer formation. Cancer 23, (1969) : 781

86. LEVIN M.L. : Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast. Amer. J. Pub. Health 54,(1964) : 58o

87. LEWINSON E.F. : Castration in the treatment of operable breast cancer. Cancer 24, (1969) : 1257

88. LILIENFELD A.M. : The epidemology of breast cancer. Cancer res. 23, (1963) : 15o3

89. LINDGREN M. BORGSTROM S. und LANDBERG T. : Preoparative radiotherapy in operable breast cancer. In Symposium on prognostic factors in breast cancer, Edinburgh, 1968.

9o. LORAINE J.A. STRONG J.A. und DOUGLAS M. : The value of pituitary gonadotrophin assays in patients with mammary carcinoma. The Lancet II. Sept. (1957) : 575

91. MAAS H. und LAX H. : Klinik der Brustdrüsenerkrankungen. Gynäk. u. Geburtshilfe 3, (1972) : 72o

92. MAAS H. SACHS H. und PAUKA B. : Epidemologische Untersuchungen bösartiger Neubildungen in Hamburg 196o - 62. Z.f. Krebsforsch. 73, (197o) : 1

93. MACKLIN M.T. : Inheritance of cancer in man. Schweiz.Z.Path. Bakt. 18, (1955) : 463

94. Mc MAHON B. und COLE Ph. : Endocrinology and epidemology of breast cancer. Cancer 24, (1969) : 1146

95. MARMORSTONE J. CROWLEY L.G. MYERS S.M. STERN E. und HOPKINS C.E. : Urinary excretion of neutral 17- ketosteroids and pregnanediol by patients with breast cancer and benign breast desease. Amer. J. Obstet. Gyn. June (1965) : 447

96. MARMORSTONE J. CROWLEY L.G. MYERS S.M. STERN E. und HOPKINS C.E. : Urinary excætion of estrone, estradiol and estriol by patient with breast cancer and benign breast desease. Amer. J. Obstet. Gyn. June (1965) : 46o

97. MAUSSNER J.S. SHIMKIN M.B. MOSS N.H. und ROSEMOND G.P. : Cancer of the breast in Philadelphia hospitals 1951 - 64 . Cancer 23, (1969) : 26o

98. MESTWERDT G. und LINK G. : Eigene klinische Erfahrungen mit der Behandlung des Mammakarzinoms während der letzten 12 Jahre. ZBL. Gynäk. 41, (1968) : 1388

99. ELMER MILLER : Simple Mastectomy für mammary carcinoma. Ann. Surg. 17o, (1969) : 879

1oo. MÖBIUS G. : Versteckte Mammakarzinome. Dtsch. med. Wschr. 39, (1965, II) : 17o7

1o1. MUIR R. :	The evolution of carcinoma of the mamma. J. Path. Bact. 52, (1941) : 155
1o2. NISSEN.MEYER R. :	The role of prophylactic castration in the therapy of human mammary cancer. Europ. J. Cancer 3, (1967) : 395
1o3. NOWAKOWSKI H. :	Die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 51, (1965) : 2291
1o4. NOWAKOWSKI H. und RUHSTRAT K. :	Über den Wert einer Kombination von Östrogenen und alkylierenden Substanzen bei der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms der Frau. Dtsch. med. Wschr. 91, (1966, II) 1775
1o5. REEVES B.D. SCANLON E.F. FORMAN D.T. und CALHOUN D.W. :	A lactic dehydrogenase isozyme index and breast cancer. Amer. J. Obstet. Gyn. Sept. (1969) : 183
1o6. ROBINSON P.D.W. :	Breast carcinoma associated with pregnancy Amer. J. Obstet. Gyn. July (1965) : 658
1o7. SCHMIDT N. SCHMIDT-HERMES A.J. TRANEKJER A.S. :	Masterid-Therapie beim progredienten Mammakarzinom. Vortrag vor der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Wiesbaden 1972
1o8. SCHMIDT-HERMES H.J. SCHMIDT N. :	Probleme der Therapie fortgeschrittener Mamma-Carcinome. Saarl. Ärzteblatt 4, (1973) : 256
1o9. SCHWARZENBERG L. :	In "Internat Syposium über die Anwendung der Vinca-Alkaloide Velbe und Vincristin." 1969
11o. SEGALOFF A. :	Cancer chemotherapy. Rep. Suppl. 1, (1964) : 41
111. SEGALOFF A. GORDON D. CARABASI R.A. HORWITT B.N. SCHLOSSER J.V. und MURISON P.J. :	Hormonal therapy in cancer of the breast. Cancer 7, (1954) : 758

112. SERVELLE M.
BOURDIN J.S.
ZAFARI J.
SOULIE J. u.a. :
Les lymphatiques du sein et des muscles pectoraux.
Sem. Hôp. Paris 48,(1972) : 121

113. SIEGERT A. :
Kastration and Mamma-Ca.
Strahlentherapie 87, (1952) : 62

114. SIMARD C. :
La maladie de Paget du mamelon.
Bull. Ass. franc. Cancer 19, (193o) : 5o

115. STEGNER H.E. :
Histopathologie der Mammatumoren.
Gynäk. u. Geburtshilfe 3, (1972) : 696

116. STEVENS G.M. und
WEIGEN J.F. :
Survey mammagraphy as a case findung method for routine and postmastectomized patients.
Cancer 24, (1969) : 12o1

117. STEWARD F.W. :
Tumors of the breast.
Atlas of tumors pathology 9, (195o) : 34

118. TALLEY R.W.
BRENNAN M.J.
VAITKEVICIUS V.K.
REDD M.L. und
LEIGHTON G.A. :
Comparison of 6α-Methyl-9α-fluor-17-acetoxy-21-deoxyprenisolone with fluoxymesterone and methylprednisolone in treatment of metastatic breast cancer.
Cancer 17, (1967, II) : 1963

119. TAYLOR S.G. :
Endocrine ablation in disseminated mammary carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 115,(1962) : 443

12o. THOMSON R.
BANDLOW G. und
STANKOVIC P. :
Virusähnliche Partikel im Mammagewebe bei Mammakarzinom und Mastopathia chronica cystica.
Dtsch. med. Wschr. 7, (1972) : 219

121. URBAN J. A. :
Bilateral breast cancer.
Cancer 24, (1969) : 131o

122. VOLK H.
FOLEY Ch.J.
SANFILIPPO L.J. und
ESCHER G.C. :
Hormonal therapy in advanced breast Cancer.
Cancer 17, (1967, II) : 1973

123. DE WAARD F. :
The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma.
Cancer 17, (1964) : 141

124. WERTHEMANN A. : Pathologische Anatomie des Mammakarzinoms. Helv. chir. Acta 1/2 (1961 : 24o

125. WILCKE O. und OESINGMANN U. : Ergebnisse der operativen Eingriffe am endokrinen System beim metastasierenden Mammakarzinom. Dtsche. med. Wschr. 2, (1969 I) : 87

126. WILLIAMS I.G. : Total mastectomy with axillary dissection and irradation for mammary carcinoma. Ann. Surg. 17o, (1969) : 892

127. WILSON R.A. : The roles of Estrogen and Progesteron in breast and genital cancer. Jama. 182, (1962) : 327

128. WINTZ H. : Ergebnisse der Behandlung von Unterleibskrebsen mit Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 69, (1941) : 3

129. WYNDER E.L. : Identifikation of women at high risk for breast cancer. Cancer 24, (1969) : 1235

13o. WYNDER E.L. BROSS I.J. und HIRAYAMA T. : A study of the epidemology of cancer of the breast. Cancer 18. (196o) : 559

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. Axel Sven Tranekjer für die Überlassung des Themas und für ständige Beratung meinen Dank auszusprechen.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Norbert Schmidt für die Unterstützung in radiologischen Fragen.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 1.11.1947 als ältester von fünf Söhnen des Apothekers Gerd Schurig in Zeulenroda/Thüringen geboren, wo ich auch von 1954 - 1958 die Volksschule besuchte. Nach der Flucht aus der DDR besuchte ich die Gymnasien in Lippstadt/Westf. und Homburg/Saar, wo ich 1967 mein Abitur ablegte. Im Wintersemester 1967 begann ich an der Universität des Saarlandes mein Medizinstudium, legte hier Vorphysikum (1968) und Physikum (1970) ab und verbrachte dann drei auswärtige Semester in Graz, Kiel und Heidelberg. Nach meiner Rückkehr an die hiesige Universität begann ich 1972 meine Dissertationsarbeit und legte im Frühjahr/Sommer 1974 mein medizinisches Staatsexamen ab.